

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Letermovir (PREVYMIS®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	30
4.2.1 Fragestellung.....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	41
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	41
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	63
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	79

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	79
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	80
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	84
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtmortalität – RCT.....	84
4.3.1.3.1.1.2	CMV-assoziierte Mortalität – RCT	91
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	97
4.3.1.3.1.2.1	Klinisch bedeutsame CMV-Infektion – RCT.....	97
4.3.1.3.1.2.2	Bakterielle und/oder fungale Infektionen – RCT	107
4.3.1.3.1.2.3	Akute und/oder chronische GvHD – RCT	110
4.3.1.3.1.2.4	Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV- Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung – RCT	113
4.3.1.3.1.2.5	Engraftment – RCT	117
4.3.1.3.1.2.6	Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT	119
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	124
4.3.1.3.1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	124
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen – RCT	146
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT	146
4.3.1.3.1.4.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – RCT 158	
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	174
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen.....	179
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	189
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	199
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	200
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	200
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	200
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	201
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	201
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	201
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	204
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	204
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	204
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	204
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	205
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	206
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	206
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	207
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	207
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	208
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	208
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	208
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	209

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	209
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	210
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	210
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	210
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	210
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	211
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	218
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	219
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	219
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	219
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	219
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	219
4.6	Referenzliste.....	220
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		225
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		228
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		230
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		231
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		242
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		252
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		272

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	19
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie MK-8228-001 (Analysezeitpunkt: Woche 48 nach Transplantation) ..	21
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	33
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	42
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	48
Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0	55
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-16: Definition der Analysezeitpunkte	74
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation aus der RWE-Studie CELESTIAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität	84

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-23: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtmortalität auf Basis der APaT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-24: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität inklusive Todesfälle post-Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-25: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus der RWE-Studie CELESTIAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts CMV-assoziierte Mortalität	92
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-29: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität auf Basis der APaT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	95
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Klinisch bedeutsame CMV-Infektion.....	98
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-33: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion auf Basis der APaT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Einleiten einer PET aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-36: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt Einleiten einer PET aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einleiten einer PET auf Basis der APaT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-39: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung auf Basis der APaT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Bakterielle und/oder fungale Infektionen	107
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Bakterielle und/oder fungale Infektionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Bakterielle und/oder fungale Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Akute und/oder chronische GvHD	110
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung	113
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung auf Basis der APaT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Engraftment	117
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Engraftment in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Engraftment aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS.....	119
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D VAS aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	124
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT-Gesamtscore) mit einer Verbesserung um mindestens 24 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) mit einer Verbesserung um mindestens 17 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Körperliches Wohlbefinden des FACT-BMT) mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Soziales/familiäres Wohlbefinden des FACT-BMT) mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Emotionales Wohlbefinden des FACT-BMT) mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Funktionales Wohlbefinden des FACT-BMT) mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (BMTS: Spezifische Aspekte für Patient:innen einer Stammzelltransplantation) mit einer Verbesserung um mindestens 8 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-67: Auswertung über den Studienverlauf des FACT-BMT-Gesamtscore aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-68: Auswertung über den Studienverlauf des FACT-G aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-69: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Körperliches Wohlbefinden des FACT-BMT aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-70: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Soziales/familiäres Wohlbefinden des FACT-BMT aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-71: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Emotionales Wohlbefinden des FACT-BMT aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-72: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Funktionales Wohlbefinden des FACT-BMT aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-73: Auswertung über den Studienverlauf des BMTS (spezifische Aspekte für Patient:innen einer Stammzelltransplantation) aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	146

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse auf Basis der FAS-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	158
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	159
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-84: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	176
Tabelle 4-85: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	178
Tabelle 4-86: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Gesamtmortalität.....	180
Tabelle 4-87: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität	180
Tabelle 4-88: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	181
Tabelle 4-89: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Einleiten einer PET	181
Tabelle 4-90: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	182
Tabelle 4-91: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Bakterielle und/oder fungale Infektionen	182
Tabelle 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD.....	183
Tabelle 4-93: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung.....	183
Tabelle 4-94: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Engraftment.....	184

Tabelle 4-95: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	184
Tabelle 4-96: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT).....	185
Tabelle 4-97: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	186
Tabelle 4-98: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ..	187
Tabelle 4-99: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	187
Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Einleiten einer PET aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die PT Cytomegalievirus-Infektion und Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	201
Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	202
Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	202
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	203
Tabelle 4-112: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	203
Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	205

Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	206
Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	206
Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	207
Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	209
Tabelle 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	209
Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	218
Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-8228-001	243
Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-8228-001	253

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung).....	54
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität der Studie MK-8228-001	87
Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität auf Basis der APaT-Population der Studie MK-8228-001	88
Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität inklusive Todesfälle post-Studie der Studie MK-8228-001	90
Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt CMV-assozierte Mortalität der Studie MK-8228-001	95
Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt CMV-assozierte Mortalität auf Basis der APaT-Population der Studie MK-8228-001	96
Abbildung 8: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Abbildung 9: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des FACT-BMT-Gesamtscore zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Abbildung 10: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des FACT-G zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Abbildung 11: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Körperliches Wohlbefinden des FACT-BMT zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Abbildung 12: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Soziales/familiäres Wohlbefinden des FACT-BMT zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Abbildung 13: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Emotionales Wohlbefinden des FACT-BMT zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Abbildung 14: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Funktionales Wohlbefinden des FACT-BMT zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142

Abbildung 15: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des BMTS (spezifische Aspekte für Patient:innen einer Stammzelltransplantation) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Abbildung 16: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie MK-8228-001	150
Abbildung 17: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie MK-8228-001	151
Abbildung 18: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse der Studie MK-8228-001	152
Abbildung 19: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie MK-8228-001	153
Abbildung 20: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse auf Basis der FAS-Population der Studie MK-8228-001	155
Abbildung 21: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse der Studie MK-8228-001	156
Abbildung 22: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie MK-8228-001	157
Abbildung 23: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Cytomegalievirus-Infektion für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie MK-8228-001	165
Abbildung 24: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dyspnoe für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie MK-8228-001	166
Abbildung 25: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Cytomegalievirus-Infektion für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie MK-8228-001	168
Abbildung 26: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie MK-8228-001	169
Abbildung 27: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie MK-8228-001	170
Abbildung 28: Flow-Chart der Studie MK-8228-001	251

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
allo-HSCT	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All-Participants-as-Treated
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BMTS	Bone Marrow Transplant Subscale (Subskala Knochenmarktransplantationen)
CAC	Clinical Adjudication Committee
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CMV	Cytomegalievirus
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CsA	Ciclosporin A
DBL	Database Lock
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D VAS	EuroQoL-5 Dimensions Visual Analog Scale
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FAS	Full-Analysis-Set

Abkürzung	Bedeutung
FDA	Food and Drug Administration
FDR	False Discovery Rate
FWB	Funktionales Wohlbefinden
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GvHD	Graft-versus-Host Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation (hämatopoetische Stammzelltransplantation)
HSV	Herpes-Simplex-Virus
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Voice-Response-System
IWRS	Interaktives Web-Response-System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
mm ³	Kubikmillimeter
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
n. a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n. c.	Not calculated (nicht durchgeführt)
NC=F	Non-Completer=Failure
n. p.	Not performed (nicht durchgeführt)
n. s.	Nicht signifikant
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PET	Präemptive Therapie
PT	Preferred Terms
PWB	Körperliches Wohlbefinden
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
R+	Recipient+ (seropositiver Empfänger/seropositive Empfängerin)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RR	Relatives Risiko
RWE	Real World Evidence
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales/familiäres Wohlbefinden
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normalbereichs)
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VZV	Varizella-Zoster-Virus
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Letermovir wurde am 08. Januar 2018 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates zugelassen („Orphan Drug“). Letermovir wurde als Orphan Drug bewertet und der medizinische Zusatznutzen galt nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Absatz 1 Satz 10 als belegt und wird erneut im vorliegenden Dossier gezeigt. Die Zulassung wurde von der Europäischen Kommission im August 2022 unbegrenzt verlängert.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die erneute Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Letermovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT) gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT „Beobachtendes Abwarten“ und wählt Placebo für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 A). Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Letermovir gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medical Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie MK-8228-001 identifiziert werden.

Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Zusätzlich liegen zu den Ergebnissen der Studie MK-8228-001 Auswertungen zum Endpunkt Gesamtmortalität der Real World Evidence (RWE)-Studie CELESTIAL vor. Bei der RWE-Studie CELESTIAL handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der Letermovir als CMV-Prophylaxe bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT im deutschen Versorgungskontext evaluiert wird. Die Auswertungen zum Endpunkt Gesamtmortalität der Studie CELESTIAL werden unterstützend für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT)	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Letermovir (PREVYMIS®) 480 mg 1x täglich oder 240 mg 1x täglich bei gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Beobachtendes Abwarten, operationalisiert durch Placebo	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; mg: Milligramm; R: Empfänger:in; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mit Hilfe der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für den Gruppenvergleich werden geeignete Effektschätzer herangezogen.

Die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen wird das Relative Risiko (RR) mit dazugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert dargestellt. Bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle wird das Peto-Odds Ratio (OR) anstatt des Relativen Risikos angegeben. Für Time-To-Event (TTE)-Analysen der Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen wird die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-KI unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Geeignete Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den primären Analysen im Ergebnisteil oder im Anhang 4-G berichtet.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden ergänzend zu den Ergebnissen der Studienpopulation auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht und Region berichtet. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich die Subgruppen dargestellt, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Letermovir stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie MK-8228-001 zur Verfügung. Die Studie MK-8228-001 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir als

Prophylaxe gegenüber Placebo bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT. In der vorliegenden Nutzenbewertung (Anwendungsgebiet A) wird Letermovir gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ (operationalisiert durch Placebogabe) betrachtet.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und Risiko für eine CMV-Reaktivierung (Zuteilungsverhältnis 2:1).

Die Studie MK-8228-001 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von bis zu vier Analysezeitpunkten vor (Details siehe Tabelle 4-16). Alle verfügbaren Analysezeitpunkte werden im Dossier transparent dargestellt.

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden basierend auf Ergebnissen der randomisierten, verblindeten Studie MK-8228-001 abgeleitet. Für den Endpunkt Gesamtmortalität werden hierfür unterstützend die Ergebnisse der RWE-Studie CELESTIAL herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie MK-8228-001 zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie MK-8228-001 (Analysezeitpunkt: Woche 48 nach Transplantation)

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{d,e} [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e,f}
Mortalität^h								
Gesamtmortalität	325 ^k	32 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	170 ^k	27 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,34; 0,96]	0,035
CMV-assoziierte Mortalität	325 ^k	3 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	170 ^k	14 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,10 [0,03; 0,35]	< 0,001
Studie: MK-8228-001 ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)		N	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e,f}
Morbidität								
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	325 ^k	122 (37,5)		170 ^k	103 (60,6)		0,61 [0,51; 0,74]	< 0,001
Einleiten einer PET	325 ^k	119 (36,6)		170 ^k	101 (59,4)		0,61 [0,50; 0,74]	< 0,001
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	325 ^k	120 (36,9)		170 ^k	68 (40,0)		0,91 [0,72; 1,15]	0,438
Bakterielle und/oder fungale Infektionen	325 ^k	112 (34,5)		170 ^k	55 (32,4)		1,05 [0,80; 1,36]	0,740
Akute und/oder chronische GvHD	325 ^k	190 (58,5)		170 ^k	103 (60,6)		0,97 [0,83; 1,13]	0,653

	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung	325 ^k	10 (3,1)		170 ^k	15 (8,8)		0,35 [0,16; 0,77]	0,009
Engraftment	373 ^l	358 (96,0)		192 ^l	180 (93,8)		1,02 [0,98; 1,07]	0,263
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	325 ^k	163 (50,2)		170 ^k	77 (45,3)		1,13 [0,86; 1,48]	0,381
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
FACT-BMT Gesamtscore ^j	325 ^k	237 (72,9)		170 ^k	110 (64,7)		1,15 [0,96; 1,38]	0,130
FACT-G	325 ^k	94 (28,9)		170 ^k	44 (25,9)		1,16 [0,75; 1,78]	0,504
Körperliches Wohlbefinden	325 ^k	158 (48,6)		170 ^k	70 (41,2)		1,20 [0,90; 1,61]	0,213
Soziales/familiäres Wohlbefinden	325 ^k	34 (10,5)		170 ^k	19 (11,2)		1,00 [0,46; 2,20]	0,991
Emotionales Wohlbefinden	325 ^k	61 (18,8)		170 ^k	30 (17,6)		1,09 [0,64; 1,88]	0,744
Funktionales Wohlbefinden	325 ^k	144 (44,3)		170 ^k	64 (37,6)		1,20 [0,87; 1,66]	0,262
BMTS ⁱ	325 ^k	70 (21,5)		170 ^k	35 (20,6)		1,08 [0,67; 1,74]	0,755
Studie: MK-8228-001^a		Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^{c,d} [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert^{d,e,f}
		N			N			
Nebenwirkungen^g								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	373 ^l	166 (44,5)	15,3 [13,0; 15,6]	192 ^l	92 (47,9)	10,0 [7,0; -]	0,81 [0,63; 1,05]	0,110
Schwere unerwünschte Ereignisse	373 ^l	160 (42,9)	15,3 [13,6; 15,6]	192 ^l	85 (44,3)	12,9 [8,3; -]	0,86 [0,66; 1,12]	0,249
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	373 ^l	73 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	192 ^l	99 (51,6)	10,9 [6,9; -]	0,33 [0,24; 0,45]	< 0,001
<p>a: Database Lock Date: 28JAN2017</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>d: Für die Endpunktkategorie Mortalität: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. hoch)</p> <p>e: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test, Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>g: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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</p> <p>h: Die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Mortalität basiert auf dem Analysezeitpunkt Woche 24 nach Transplantation, da die ersten 6 Monate nach der Transplantation insbesondere hinsichtlich einer möglichen CMV-Reaktivierung und der möglichen Komplikationen einer Infektion bedeutsam sind. Der zum Zeitpunkt Woche 24 gezeigte statistisch signifikante Überlebensvorteil unter Letermovir ist daher als relevant anzusehen.</p> <p>i: Die Berechnung des FACT-BMT Gesamtscores sowie der BMTS erfolgt gemäß den Anforderungen des G-BA auf Basis von 12 Fragen</p> <p>j: Die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen basiert auf dem Analysezeitpunkt Woche 16 nach Transplantation</p> <p>k: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set</p> <p>l: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated</p> <p>BMTS: Bone Marrow Transplant Stem Cells; CMV: Cytomegalievirus; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; KI: Konfidenzintervall; PET: Präemptive Therapie; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität wurden die Endpunkte Gesamtmortalität und die CMV-assoziierte Mortalität untersucht. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie MK-8228-001 zu Woche 24 nach Transplantation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 43 % (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,34; 0,96]; $p = 0,035$). In den ersten 6 Monaten nach der Transplantation ist das Risiko für eine CMV-Reaktivierung und damit einhergehende mögliche Komplikationen einer Infektion besonders hoch. Daher ist der zum Zeitpunkt Woche 24 gezeigte statistisch signifikante Überlebensvorteil unter Letermovir klinisch und für die Nutzenbewertung relevant. Der Unterschied zugunsten von Letermovir bleibt im weiteren Krankheitsverlauf bis Woche 48 nach Transplantation erhalten. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 27 % (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,49; 1,09]; $p = 0,124$).

Die Ergebnisse der Studie MK-8228-001 zu dem Endpunkt Gesamtmortalität werden durch die RWE-Studie CELESTIAL gestützt. Unter realen Klinikbedingungen in Deutschland zeigt sich bei der Langzeitbeobachtung bis Woche 48 nach Transplantation ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtmortalität zugunsten von Letermovir. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 39 % (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,41; 0,91]; $p = 0,015$).

Für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität zeigt sich in der Studie MK-8228-001 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir. Das entspricht einer Verringerung des CMV-assoziierten Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 90 % (HR [95 %-KI]: 0,10 [0,03; 0,35]; $p < 0,001$). Zu Woche 48 nach Transplantation zeigt sich weiterhin ein signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir im Vergleich zu Placebo. Das entspricht immer noch einer Verringerung des CMV-assoziierten Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 82 % (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,08; 0,39]; $p < 0,001$). Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve bestätigt die signifikante Senkung der CMV-assoziierten Mortalität durch die prophylaktische Gabe von Letermovir gegenüber Placebo.

Klinisch begründbar ist dies durch den zeitlichen Risikoverlauf der CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung. Ein Großteil der klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen ereignet sich innerhalb der ersten 100 Tage (ca. 14 Wochen) nach Transplantation. Der direkte Zusammenhang zwischen der Anzahl der Todesfälle und den klinisch bedeutsamen

CMV-Infektionen ist demnach 24 Wochen nach Transplantation stärker ausgeprägt als 48 Wochen nach Transplantation. Nach erfolgreichem Anwachsen des Transplantats und nachfolgender Rekonstitution des Immunsystems treten deutlich weniger klinisch bedeutsame CMV-Reaktivierungen auf. Es kann daher angenommen werden, dass weniger Todesfälle nach Woche 24 bzw. zu Woche 48 in direktem Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung bzw. einer CMV-Erkrankung stehen. Diese Annahme wird durch die Analyse zum Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität bestätigt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität und CMV-assoziierte Mortalität ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer erheblichen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität und CMV-assoziierte Mortalität ergibt sich somit in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Morbidität

Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Der Anteil der Patient:innen mit klinisch bedeutsamer CMV-Infektion ist sowohl zu Woche 14 (Behandlungsende) als auch zu Woche 24 unter Anwendung von Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Anwendung von Placebo. Der Anteil an Patient:innen, der nach einer Anwendung von Letermovir bzw. Placebo eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion aufwies, liegt zu Woche 24 bei 37,5 % bzw. 60,6 % (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,51; 0,74]; $p < 0,001$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion und dessen Einzelkomponenten ist als niedrig zu bewerten.

Neben dem kombinierten Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion werden auch die Analysen der Einzelkomponenten dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Einzelkomponenten.

Einleiten einer PET

Der Anteil der Patient:innen, bei denen in Folge einer dokumentierten CMV-Virämie eine präemptive Therapie (PET) eingeleitet wurde, ist zu Woche 14 (Behandlungsende) und zu Woche 24 unter Anwendung von Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Anwendung von Placebo. Zu Woche 24 nach Transplantation wurde bei 36,6 % der Patient:innen unter Letermovir und 59,4 % der Patient:innen unter Placebo eine PET eingeleitet (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,50; 0,74]; $p < 0,001$).

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer erheblichen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Für die Patient:innen zeigt sich unter Letermovir eine weitgehende Vermeidung von Folgekomplikationen.

Für den Endpunkt Einleiten einer PET ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung

Der Anteil der Patient:innen, die nach einer Prophylaxe mit Letermovir bzw. Placebo eine CMV-Endorganerkrankung aufwiesen, lag zu Woche 24 nach Transplantation bei 23,4 % im Letermovir-Arm und 29,4 % im Placebo-Arm (RR [95 %-KI]: 0,79 [0,59; 1,07]; p = 0,135). Zu Woche 48 lag der Anteil an Patient:innen mit CMV-Endorganerkrankung bei 36,9 % im Letermovir-Arm und 40 % im Placebo-Arm (RR [95 %-KI]: 0,91 [0,72; 1,15]; p = 0,438). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo konnte nicht beobachtet werden.

Für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Bakterielle und/oder fungale Infektionen

Für das Auftreten von bakteriellen und/oder fungalen Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo. 48 Wochen nach Transplantation trat bei 34,5 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 32,4 % der Patient:innen im Placebo-Arm ein entsprechendes Ereignis auf (RR [95 %-KI]: 1,05 [0,80; 1,36]; p = 0,740).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Bakterielle und/oder fungale Infektionen ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Bakterielle und/oder fungale Infektionen ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Akute und/oder chronische GvHD

Für den Endpunkt Akute und/oder chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host Disease, GvHD) zeigen die Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo. 48 Wochen nach Transplantation wurde für 58,5 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und für 60,6 % der Patient:innen im Placebo-Arm eine akute und/oder chronische GvHD festgestellt (RR [95 %-KI]: 0,97 [0,83; 1,13]; p = 0,653).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

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

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

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer erheblichen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Für die Patient:innen zeigt sich unter Letermovir eine weitgehende Vermeidung von Folgekomplikationen.

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

Engraftment

Für den Endpunkt Engraftment zeigen die Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Anwendung von Letermovir im Vergleich zu Placebo. Sowohl zu Woche 14 als auch zu Woche 24 betragen die Inzidenzraten der Patient:innen mit Engraftment 96,0 % im Letermovir-Arm und 93,8 % im Placebo-Arm (RR [95 %-KI]: 1,02 [0,98; 1,07]; $p = 0,263$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Engraftment ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Engraftment ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EuroQoL-5 Dimensions Visual Analog Scale (EQ-5D VAS) zeigen die Responderanalysen basierend auf dem kleinsten relevanten Unterschied (Minimal Important Difference, MID) von 15 Punkten zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Placebo.

Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Werten, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Sollten die fehlenden Werte nicht zufällig sein, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Daher ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 15 % für den Fragebogen „Functional Assessment of Cancer Therapy Bone Marrow Transplant“ (FACT-BMT) sowie dessen Subskalen, dem „Functional Assessment of Cancer Therapy – General“ (FACT-G) und der spezifischen Subskala Knochenmarktransplantationen (Bone Marrow Transplant Subscale, BMTS) zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Placebo.

Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Werten, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Sollten die fehlenden Werte nicht zufällig sein, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Daher ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,24; 0,45]; $p < 0,001$) zugunsten von Letermovir. In den Endpunkten Unerwünschte Ereignisse gesamt, Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse und Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das beobachtete Sicherheitsprofil von Letermovir wird durch die RWE-Studie CELESTIAL bestätigt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer erheblichen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. In der Gesamtschau zeigt sich unter Letermovir eine weitgehende Vermeidung von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse gegenüber Placebo.

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

Fazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo. Insgesamt erweist sich Letermovir im vorliegenden Anwendungsgebiet als die erste und nach wie vor einzige Option zur CMV-Prophylaxe für erwachsene CMV-seropositive Patient:innen nach allo-HSCT. Durch die CMV-Prophylaxe mit Letermovir liegt eine erhebliche und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (operationalisiert durch Placebo) ermöglicht die Anwendung von Letermovir als CMV-Prophylaxe eine deutliche Verringerung des Mortalitätsrisikos. Durch die Prophylaxe mit Letermovir treten zudem signifikant weniger klinisch bedeutsame CMV-Infektionen auf, die für immunsupprimierte CMV-seropositive Patient:innen mit einer CMV-Endorganerkrankung und/oder dem Einleiten einer PET einhergehen. Unter der Prophylaxe mit Letermovir kann die Anzahl der Wiedereinweisungen ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung signifikant reduziert werden, welche für die Patient:innen eine erhebliche Belastung darstellt. Zusätzlich reduziert sich durch eine Prophylaxe mit Letermovir die Anzahl an Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse signifikant.

Bis 2017 wurde in nationalen und internationalen Leitlinien kein Wirkstoff zur Prophylaxe der CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT empfohlen. Letermovir hat den hohen medizinischen Bedarf an einer neuen wirksamen und gut verträglichen Prophylaxe-Option für diese Patientengruppe vollumfänglich erfüllt. Dieser Paradigmenwechsel wird von der European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) unterstützt. So wird in der neuen Leitlinie der ECIL (ECIL7) eine Letermovir-Prophylaxe mit der höchsten Evidenzstufe AI empfohlen. Basierend auf den Daten der Studie MK-8228-001 empfiehlt auch die deutsche S2k-Leitlinie „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ seit 2019 den Einsatz von Letermovir als CMV-Prophylaxe für Hochrisikopatient:innen nach allo-HSCT. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir als Prophylaxe der CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT spiegelt sich nicht nur in den Bewertungen der internationalen Leitlinien und Zulassungskomitees wider, sondern konnte seit Zulassung auch durch zahlreiche RWE-Studien belegt werden. So wurde die Zulassung von Letermovir durch die Europäische Kommission im August 2022 für unbegrenzte Zeit verlängert.

Unterstützend liegen zu den Ergebnissen der Studie MK-8228-001 Auswertungen zum Endpunkt Gesamtmortalität der RWE-Studie CELESTIAL vor. Bei der RWE-Studie CELESTIAL handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der Letermovir als CMV-Prophylaxe bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT im deutschen Versorgungskontext evaluiert wird. Zu diesem Zwecke werden Letermovir-Patient:innen mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Sechs deutsche Studienzentren, die über umfassende Erfahrungen auf dem Gebiet der allo-HSCT verfügen, haben 400 Patient:innen in einem Verhältnis 1:1 (200 im Letermovir-Arm und 200 im Kontroll-Arm) in die Studie eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgt, nachdem die Patient:innen den

vorgesehenen Beobachtungszeitraum von 48 Wochen erreicht haben oder vorher verstorben sind. In den Kontroll-Arm wurden nur Patient:innen eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2016 – 31. Dezember 2017 eine Standard of Care (SoC)- Behandlung nach allo-HSCT erhalten haben. In den Letermovir-Arm wurden Patient:innen eingeschlossen, die ab Zulassung im Jahr 2018 mit Letermovir als CMV-Prophylaxe behandelt wurden.

Der statistisch signifikante Vorteil in der RWE-Studie CELESTIAL bekräftigt die Robustheit und Übertragbarkeit des klinisch relevanten Vorteils zu Woche 48 zugunsten von Letermovir im Endpunkt Gesamtmortalität der Studie MK-8228-001 auf den deutschen Versorgungskontext.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend handelt es sich bei Letermovir um die erste und nach wie vor einzige Option zur CMV-Prophylaxe für erwachsene CMV-seropositive Patient:innen nach allo-HSCT, mit der ein lang bestehender hoher Bedarf an einer antiviralen Prophylaxe mittels eines neuen Wirkmechanismus mit einer klinisch relevanten Wirksamkeit und Verträglichkeit abgedeckt wird. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse aus der Studie MK-8228-001 belegen, dass Letermovir im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“, eine wirksame, klinisch relevante und sichere Option zur Verringerung des Risikos einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung darstellt. Die Ergebnisse der Studie MK-8228-001 können mit der heutigen Evidenz, der vorliegenden Erfahrung aus dem klinischen Alltag und den Ergebnissen aus der RWE-Studie CELESTIAL nachhaltig gestärkt werden.

Für die Nutzenbewertung von Letermovir werden die Ergebnisse der Studie MK-8228-001 und unterstützend die Ergebnisse der RWE-Studie CELESTIAL herangezogen. Die Studienergebnisse der MK-8228-001 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Studiendesigns auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Auswertungen der RWE-Studie CELESTIAL liefern aufgrund des Studiendesigns Auswertungen aus dem realen deutschen Versorgungsalltag.

In der Gesamtschau unter Betrachtung der Studie MK-8228-001 und der RWE-Studie CELESTIAL ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Letermovir ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates zugelassen („Orphan Drug“). Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. Die CMV-Reaktivierung beschreibt den Übergang einer latenten CMV-Infektion in eine CMV-Virämie. Bei einer CMV-Reaktivierung wird nach Diagnosestellung mit einer präemptiven anti-viralen Therapie begonnen. Allerdings stellt der positive CMV-Serostatus bei Empfänger:innen einer allo-HSCT noch immer einen bedeutenden Risikofaktor für Komplikationen nach der Transplantation und für eine erhöhte Gesamtmortalität dar (1-4). Eine wirksame Prophylaxe könnte diese negativen Effekte der latenten CMV-Infektion weiter reduzieren und die Prognose für CMV-seropositive Patient:innen deutlich verbessern. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und

Nebenwirkungen, basierend auf der besten verfügbaren Evidenz in Form von randomisierten kontrollierten Studien.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allo-HSCT.

Intervention

Für erwachsene CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT beträgt die empfohlene Dosis von Letermovir 480 mg täglich. Bei gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe reduziert sich die Dosis aufgrund pharmakologischer Wechselwirkungen auf 240 mg täglich. Letermovir ist sowohl als orale als auch als intravenöse (i. v.) Darreichungsform verfügbar. Die Behandlungsdauer mit dem Wirkstoff Letermovir 480 mg bzw. Letermovir 240 mg bei zusätzlicher Ciclosporin-Gabe beträgt gemäß der deutschen Fachinformation 73-101 Tage (5, 6).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2023-B-106 die zVT zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT wie folgt fest (7):

- „Beobachtendes Abwarten“, operationalisiert durch Placebo

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

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (8). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (9).

Studientypen

Die Bewertung wird auf Grundlage einer RCT zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Bei der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um erwachsene CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT.

Die Prüfintervention ist Letermovir (PREVYMIS®) als Monotherapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform oral oder i. v. angewendet wird, in einer Dosierung von täglich 480 mg bzw. 240 mg bei gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe (5, 6).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2023-B-106 die zVT zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT wie folgt fest (7):

- „Beobachtendes Abwarten“, operationalisiert durch Placebo

Die Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die Studiendauer wird nicht eingeschränkt.

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wird eine Suche nach dem Studientyp RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Bezüglich des Publikationstyps werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT)	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Letermovir (PREVYMIS®) Monotherapie oral oder i. v. 480 mg täglich oder 240 mg täglich bei gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe (5, 6)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Beobachtendes Abwarten, operationalisiert durch Placebo	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; R: Empfänger:in; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (10). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform Ovid verwendet.

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A1 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arszneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/

Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den folgenden Studienregistern mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B1 dokumentiert.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der AMIce-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), welche AMIS seit dem Jahr 2020 ersetzt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des GBA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

Die identifizierten Bewertungsverfahren wurden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Gesundheitswesen (IQWiG) und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht. Relevante Studien werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 aufgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: [1] Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen, [2] Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C1 dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D1 dokumentiert.

Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion gelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnisse oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende

endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte/-protokolle, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene werden in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Für

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

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

die Erstellung des CONSORT-Statements wird der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die vollständigen Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-14 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der untersuchten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1).

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (8). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (9).

Die folgende Tabelle 4-4 bietet eine Übersicht sämtlicher im Dossier berichteter Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorien	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtmortalität</u> • <u>CMV-assoziierte Mortalität</u>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Klinisch bedeutsame CMV-Infektion</u> <ul style="list-style-type: none"> – Einleiten einer PET – Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung • <u>Bakterielle und/oder fungale Infektionen</u> • <u>Akute und/oder chronische GvHD</u> • <u>Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung</u> • <u>Engraftment</u> • <u>Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS</u>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <ul style="list-style-type: none"> – FACT-BMT-Gesamtscore – FACT-G – BMTS
Nebenwirkungen ^a	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt^b – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse^b – Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse^b • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)
<p>a: In der Studie MK-8228-001 waren keine Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse präspezifiziert, weshalb auf die Darstellung verzichtet wird.</p> <p>b: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p> <p>BMTS: Bone Marrow Transplant Stem Cells; CMV: Cytomegalievirus; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; PET: präemptive Therapie; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität gilt unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (11). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im SGB V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (8, 9).

CMV-assoziierte Mortalität

Bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen einer allo-HSCT können die Mortalitätsursachen vielfältig sein (12, 13). Da davon auszugehen ist, dass eine erfolgreiche Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung insbesondere die CMV-bedingte Sterblichkeit reduziert, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung neben der Gesamtmortalität auch der Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität dargestellt. Dieser Endpunkt schließt alle Patient:innen mit ein, die in Folge einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion verstorben sind, z. B. in Folge von CMV-Pneumonie.

Morbidität

Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Bei dem Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der definiert ist durch das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: (1) Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung oder (2) Einleiten einer präemptiven CMV-Behandlung (gestützt auf einer dokumentierten CMV-Virämie und dem klinischen Gesundheitszustand der Patient:innen).

Durch die Reaktivierung der latenten CMV-Infektion entsteht eine CMV-Virämie. Die direkten und indirekten Folgen der CMV-Virämie können bei immunsupprimierten CMV-seropositiven Patient:innen zu CMV-Endorganerkrankungen wie zum Beispiel einer lebensbedrohlichen Lungenentzündung führen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Daher wird nach Diagnosestellung einer CMV-Virämie mit einer PET begonnen. Das Einleiten einer PET hängt allerdings von der Detektion der CMV-Virämie ab, die oftmals erst im späteren Krankheitsverlauf erfolgt. Zudem sind die zurzeit verfügbaren Wirkstoffe für eine PET aufgrund ihrer Toxizität nicht gut verträglich. Unter anderem verlangsamen sie den Aufbau des Immunsystems nach einer Stammzelltransplantation (14, 15). Aufgrund dieser beiden Faktoren – die zu späte Detektion als auch die Toxizität – stellt die Einleitung einer PET ein erhöhtes Risiko in Bezug auf CMV-assoziierte Morbidität und Mortalität dar (16, 17).

Folglich sind die Einzelkomponenten und damit der kombinierte Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion als patientenrelevant anzusehen, da für immunsupprimierte CMV-seropositive Patient:innen sowohl die CMV-Endorganerkrankung als auch das Einleiten einer PET ein, durch wirksame Prophylaxe vermeidbares, Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko darstellen.

Bakterielle und/oder fungale Infektionen

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

Akute und/oder chronische GvHD

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

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

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

Engraftment

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

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (21). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS berücksichtigt wird. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei Patient:innen der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (22). Entsprechend den methodischen Vorgaben der Formatvorlage werden im vorliegenden Dossier jedoch post-hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (entsprechend 15 Punkte) dargestellt (8). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie

Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse der EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Krankheitsbedingte und therapiebedingte Symptome, mentale Gesundheitsprobleme sowie soziale Aspekte stellen für Patient:innen nach einer HSCT eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken (23, 24). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird von der:dem Patient:in selbst berichtet und mit Hilfe standardisierter Fragebögen erfasst. Sie spiegelt somit die Lebensrealität der Patient:innen wider und ist per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt (8, 9). In der Studie MK-8228-001 wurde der validierte Fragebogen FACT-BMT zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt, der im Folgenden beschrieben wird.

Der Fragebogen FACT-BMT ist ein Erhebungsinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der FACT-BMT wurde 1997 von McQuellon et al. validiert (25) und bereits mehrfach bei Empfänger:innen einer allo-HSCT eingesetzt (23, 26-28). Der Fragebogen setzt sich aus dem generischen Fragebogen FACT-G und einer indikationsspezifischen Subskala (BMTS) zusammen.

Der Fragebogen FACT-G ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von chronisch erkrankten Patient:innen (z. B. in der Onkologie) und umfasst 27 generische Fragen. Der FACT-G wird in vier Subskalen eingeteilt: körperliches Wohlbefinden (7 Fragen), soziales/familiäres Wohlbefinden (7 Fragen), emotionales Wohlbefinden (6 Fragen), funktionales Wohlbefinden (7 Fragen) (29) und auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr) durch Selbsteinschätzung der Patient:innen bewertet und auf eine Gesamtskala von 0 bis 108 transformiert. Die indikationsspezifische Subskala BMTS umfasst 12 weitere Fragen und wird damit vollumfänglich dargestellt. Die alternative Auswertung, die nur 10 Fragen der BMTS anstelle von allen 12 Fragen berücksichtigt, bildet gemäß G-BA den Fragebogen nicht in seiner Vollständigkeit ab, weshalb auf die separate Auswertung verzichtet wird (30). Der FACT-BMT schließt somit insgesamt 39 Fragen ein, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität abbilden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Diese umfassen Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse und Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse und Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Systemorganklasse [System Organ Class, SOC] und Preferred Terms [PT]), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.1 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden**Auswertungspopulationen*****All-Randomized-Participants***

Die All-Randomized-Participants Population wird für die Darstellung der Charakterisierung der Studienpopulation herangezogen und beinhaltet alle Patient:innen, die in den Analysen miteinbezogen sind, aufgeteilt nach Behandlungsarm.

All-Participants-as-Treated (APaT)

Die All-Participants-as-Treated (APaT)-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Patient:innen werden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, die sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.

Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sowie dem Endpunkt Engraftment herangezogen.

Full-Analysis-Set (FAS)

Die Full-Analysis-Set (FAS)-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen. Patient:innen, die eine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen, wurden aus der FAS-Population ausgeschlossen, da das Ziel der klinischen Prüfung die Wirksamkeit der Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung bzw. -Erkrankung durch Letermovir war. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgen nach dem Intention-To-Treat (ITT)-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patient:innen der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die FAS-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität (ausgenommen Engraftment) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen.

Analysezeitpunkte

Es liegen Ergebnisse von bis zu vier Analysezeitpunkten vor. Eine detaillierte Übersicht der Analysezeitpunkte aus der Studie MK-8228-001 bietet Abschnitt 4.3.1.2.1. Alle verfügbaren Analysezeitpunkte werden im Dossier transparent dargestellt.

Auswertungsmethoden

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analysemethode unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Für Subgruppenanalysen wird eine Analysemethode analog zur Hauptanalyse verwendet. Die Analysemethode zur Untersuchung der Interaktionsterme zwischen den Subgruppenkategorien ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Dichotome Endpunkte

Die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen wird das RR mit zugehörigem 95 %-KI- und p-Wert dargestellt. Die Analyse wird stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. hoch). Aufgrund der großen Anzahl von Studienzentren und analog zum Studienbericht wird das Studienzentrum nicht als Stratifizierungsfaktor herangezogen. Zur Berechnung des RR wurde die CMH-Methode verwendet. Bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle wird das Peto-OR anstatt des RR angegeben. P-Werte wurden mithilfe des Wald-Tests und auf Grundlage der $\log(\text{RR})$ oder $\log(\text{Peto-OR})$ und ihrem Standardfehler berechnet.

Als ergänzende Analysen wurden für den primären Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion fehlende Werte nach dem Non-Completer=Failure (NC=F)-Ansatz ersetzt. Failures (Versager) waren definiert als alle Patient:innen, die vorzeitig die Studie abgebrochen haben. Gründe dafür waren: Patient:innen, bei denen eine PET eingeleitet wurde, eine CMV-Endorganerkrankung auftrat, Studienabbrecher oder Patient:innen, für die eine Messung bis Woche 24 fehlte. Da Versager auch Studienabbrecher sowie all diejenigen Patient:innen umfasst, für die keine Werte vorlagen, werden zusätzlich Daten der Patient:innen präsentiert, für die tatsächlich das Ereignis „Klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ dokumentiert wurde (ohne Studienabbrecher und Patient:innen mit fehlenden Werten).

Für die geforderten Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten wird ergänzend eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten für beide Fragebögen (FACT-BMT und EQ-5D VAS) dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median (inklusive erstem und drittem Quartil [Q1, Q3]) sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Zeitverlauf.

Time-To-Event (TTE) Endpunkte

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) werden mit Hilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. hoch). Die Variablen werden als

Kovariablen in das Modell mit aufgenommen. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein unstratifiziertes Modell verwendet.

Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Das Studiendesign sieht eine gleich lange Studiendauer (Beobachtungsdauer) für beide Studienarme vor. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen die Analysen der Beobachtungsdauer, dass Patient:innen unter Letermovir im Median 3,2 Monate (98 Tage) und Patient:innen im Placebo-Arm im Median 2,3 Monate (69 Tage) beobachtet wurden. Der Unterschied ist darauf zurückzuführen, dass Patient:innen im Placebo-Arm im Schnitt die Studie häufiger frühzeitig aufgrund der regulären Abbruchkriterien verlassen mussten. Damit dieser Unterschied bei der Studienpopulation zu keiner Verzerrung der Ergebnisse führt, wurden für die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen TTE-Analysen durchgeführt.

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-5 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, werden adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wird auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.

Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Endpunkte	Darstellung der SOC bzw. PT im Dossier (Kriterium)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <i>und</i> Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei > 0 % der Patient:innen in einem Studienarm werden deskriptiv dargestellt
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR)-Methodik (31) bzw. auf Ebene der PT anhand

zensierter Double FDR (dFDR)-Methodik (32) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Werts aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

Sensitivitätsanalysen

Die Endpunkte Gesamtmortalität, CMV-assoziierte Mortalität, Klinisch bedeutsame CMV-Infektion und Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung werden auf Basis der FAS-Population ausgewertet und der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse auf Basis der APaT-Population. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen werden für die Wirksamkeitsendpunkte Analysen auf Basis der APaT-Population durchgeführt und für den Sicherheitsendpunkt wird im Gegenzug dessen eine Analyse auf Basis der FAS-Population dargestellt.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde zudem eine Post-Studien-Analyse (Gesamtmortalität inklusive Todesfälle post-Studie) des zeitlichen Verlaufs für die FAS-Population durchgeführt. Die Post-Studien-Analyse umfasst zusätzliche Daten zu Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausgeschieden sind.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine relevante Studie vorliegt und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Rahmen der Auswertung der Studie MK-8228-001 werden Sensitivitätsanalysen für alle signifikanten, patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Während die Hauptanalysen der Wirksamkeitsendpunkte auf der FAS-Population (495 Patient:innen) beruhen, werden die Sicherheitsendpunkte basierend auf der APaT-Population (565 Patient:innen) ausgewertet. Zwischen der FAS-Population und der APaT-Population ergibt sich somit ein Unterschied von 70 Patient:innen. Diese Patient:innen erhielten eine Dosis der Studienmedikation, konnten aber für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte nicht berücksichtigt werden, da in einer Kontrolluntersuchung, deren Ergebnis erst nach der Randomisierung vorlag, eine CMV-Virämie bereits zu Studienbeginn festgestellt wurde. Zur besseren Gegenüberstellung werden Sensitivitätsanalysen mit der APaT-Population für die Wirksamkeitsendpunkte Gesamtmortalität, CMV-assoziierte Mortalität, Klinisch bedeutsame CMV-Infektion und Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung durchgeführt. Für den Sicherheitsendpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wird im Gegenzug dessen eine Sensitivitätsanalyse mit der FAS-Population dargestellt.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde zudem eine Post-Studien-Analyse des zeitlichen Verlaufs für die FAS-Population durchgeführt. Die Post-Studien-Analyse umfasst zusätzliche Daten zu Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausgeschieden sind.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Vorgehen bei der Betrachtung von Subgruppen gliedert sich in zwei Schritte.

1. Im ersten Schritt wird ermittelt, welche Endpunkte und zugehörigen Subgruppenmerkmale in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Betrachtung von Subgruppenanalysen herangezogen werden.
2. Der zweite Schritt befasst sich mit der Durchführung von Subgruppenanalysen und dem methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen.

Schritt 1: Auswahl von Endpunkten (inkl. SOC und PT) und zugehörigen Subgruppenmerkmalen

Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfo des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht und Region dargestellt. Da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine CMV-Prophylaxe handelt, kann die Schwere der CMV-Erkrankung selbst nicht erfasst werden. Stattdessen werden die Ergebnisse nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. hoch) dargestellt. In der vorliegenden Patientenpopulation handelt es sich ausschließlich um seropositive Patient:innen, die allesamt ein hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung haben (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). In der Subgruppenanalyse wird daher zwischen Patient:innen mit hohem und sehr hohem Risiko unterschieden. Patient:innen mit sehr hohem Risiko müssen mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

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

- Nicht-verwandter Spender mit wenigstens einer Diskrepanz an einem der folgenden vier HLA-Genorte: HLA-A, -B, -C und -DRB1
- Haploider Spender
- Verwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle
- Einsatz eines T-Zell-armen Transplantats
- GvHD-Grad ≥ 2 , welcher die Gabe systemischer Kortikosteroide erfordert (Einsatz von Prednison ≥ 1 mg/kg/Tag oder einer äquivalenten Dosis eines anderen Kortikosteroids).

Alle Patient:innen, die nicht in die Gruppe mit sehr hohem Risiko eingeordnet werden, zählen zu den Patient:innen mit hohem Risiko.

Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich die Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtig sind.

SOC und PT werden für die Subgruppenanalyse in Betracht gezogen, falls diese zum einen die unten angegebenen Inzidenzgrenzen überschreiten und zum anderen ein signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC bzw. PT bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt:
(Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm)
ODER
(Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse:
(Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm)
ODER
(Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm)

Für die daraus resultierenden SOC und PT werden Subgruppenmerkmale analog zu der zuvor aufgeführten Systematik für die Endpunktkategorien dargestellt. Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden nicht berichtet, da die Ergebnisse des Endpunkts ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.

Die Subgruppenanalysen erfolgen je Endpunkt auf Basis des letzten verfügbaren Analysezeitpunkts. Für die in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellten Sensitivitätsanalysen sowie die

Endpunkte Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse und Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Schritt 2: Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subgruppen führen könnten, es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subgruppe ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (9). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

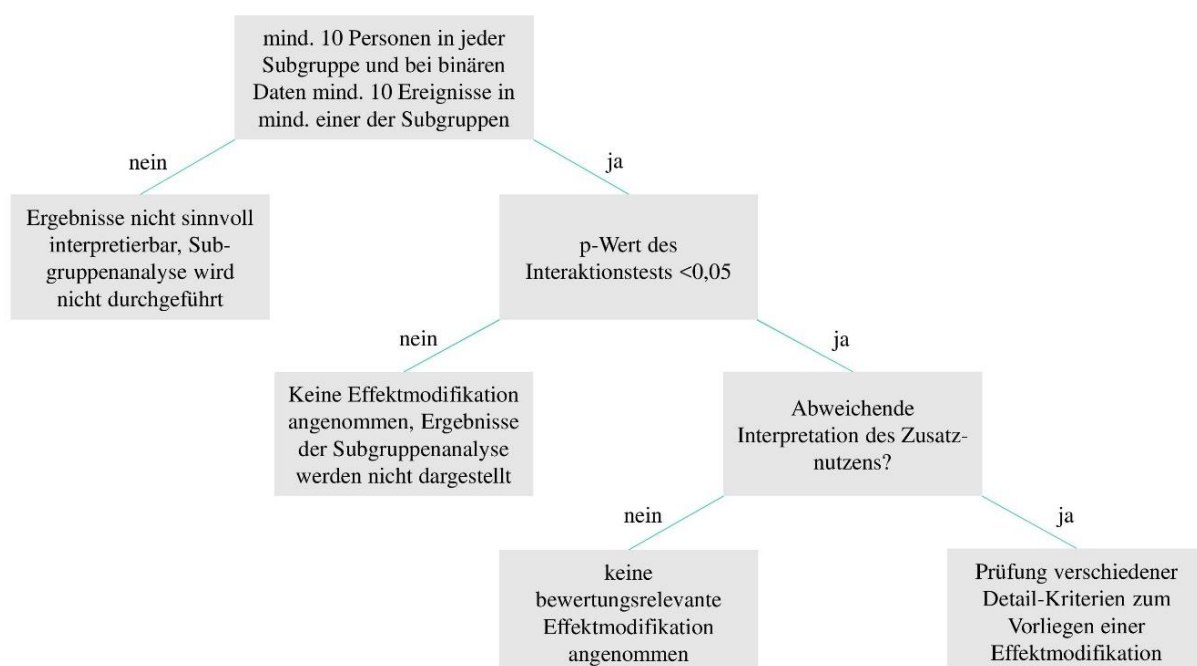


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung)

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patient:innen in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten sind, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn die in Tabelle 4-6 genannten Kriterien erfüllt sind (9). Sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe.

Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0

Kriterien				
<ul style="list-style-type: none"> • Es müssen mindestens 10 Patient:innen in jeder Kategorie enthalten sein: $N1 + N2 \geq 10$ und $N3 + N4 \geq 10$. • Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: $n1 + n2 \geq 10$ oder $n3 + n4 \geq 10$. • Beim Vorliegen von mehr als zwei Kategorien wird der Interaktionstest auf Basis der Kategorien durchgeführt, welche die zuvor beschriebenen Kriterien erfüllen. 				
Erläuterung der Kategorien				
	Letermovir		Placebo	
	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a
Kategorie 1	N1	n1	N2	n2
Kategorie 2	N3	n3	N4	n4
a: Zusätzliches Kriterium bei dichotomen und TTE Endpunkten				
N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; TTE: Time-To-Event				

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wird ein Interaktionstest durchgeführt. Für das vorliegende Dossier wird hierfür das jeweilige Modell um den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe erweitert. Anschließend erfolgt die Testung mittels des Likelihood-Ratio-Tests.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht-signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudie relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Analysen im Ergebnisteil des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht-signifikantem Interaktionstest dem Dossier in Anhang 4-G beigelegt.

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung dieser Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2.2. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch positiven Ergebnis führt. Ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen Unterschiede in der Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppenanalysen und den Analysen der Gesamtstudienpopulation ergeben. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (33, 34):

Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?

- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden entsprechend der VerfO des G-BA (8) Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Deutschland vs. Rest der Welt)

dargestellt. Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden zusätzlich folgende Subgruppen von besonderem Interesse dargestellt:

- CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. hoch)
- Dosierung (240 mg vs. 480 mg)
- Serostatus der Spender:innen (positiv vs. negativ)

Für den primären Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion und dessen Einzelkomponenten werden zudem folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder -lateinamerikanisch)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Letermovir gegenüber Placebo identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343: d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MK-8228-019 (AIC001-2-001)	nein	nein (AiCuris) ^b	abgeschlossen	Studiendauer: 24 Monate Datenschnitt/e: 17. Juni 2009 ^c	<u>Interventions-Arm I:</u> Letermovir 40 mg, zweimal täglich <u>Interventions-Arm II:</u> Letermovir 80 mg, einmal täglich <u>Kontroll-Arm:</u> Lokaler Therapiestandard
MK-8228-020 (AIC246-01-II-2)	ja	nein (AiCuris) ^b	abgeschlossen	Studiendauer: 23 Monate Datenschnitt/e: 16. Dezember 2011 ^c	<u>Interventions-Arm I:</u> Letermovir 60 mg, orale Gabe <u>Interventions-Arm II:</u> Letermovir 120 mg, orale Gabe <u>Interventions-Arm III:</u> Letermovir 240 mg, orale Gabe <u>Kontroll-Arm:</u> Placebo, orale Gabe
MK-8228-001	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 27 Monate Datenschnitt/e: 12. September 2016 ^c 28. Januar 2017 ^c	<u>Interventions-Arm:</u> Letermovir als orale oder i. v. Gabe, 480 mg einmal täglich oder 240 mg einmal täglich für Patient:innen, die gleichzeitig eine Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe erhalten, für 14 Wochen nach Stammzelltransplantation. <u>Kontroll-Arm:</u>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Placebo als orale oder i. v. Gabe, einmal täglich für 14 Wochen nach Stammzelltransplantation
MK-8228-040	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 29 Monate Datenschnitt/e: 24. Mai 2022 ^c	<u>Interventions-Arm:</u> 14-wöchige Letermovir-Prophylaxe nach Stammzelltransplantation mit anschließend <u>erneuter</u> 14-wöchiger Letermovir-Gabe oral oder i. v., 480 mg einmal täglich oder 240 mg einmal täglich für Patient:innen, die gleichzeitig eine Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe erhalten. <u>Kontroll-Arm:</u> 14-wöchige Letermovir-Prophylaxe nach Stammzelltransplantation mit anschließend 14-wöchiger Placebogabe oral oder i. v. einmal täglich
<p>a: Die Dauer bezieht sich auf die Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen des primären Studienziels/der primären Studienziele.</p> <p>b: Sponsor der Studie war AiCuris. Eine vertragliche Kooperation zwischen der MSD Sharp & Dohme GmbH und AiCuris wurde erst nach Abschluss der Studie geschlossen.</p> <p>c: DBL</p> <p>DBL: Database Lock; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; i. v.: intravenös, mg: Milligramm; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 ist der 20. Oktober 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MK-8228-019 (AIC001-2-001)	Falsche Patientenpopulation (nicht E1), falsche Prüfintervention (nicht E2), kein Ergebnisbericht verfügbar (nicht E7)
MK-8228-020 (AIC246-01-II-2)	Falsche Patientenpopulation (nicht E1), kein Ergebnisbericht verfügbar (nicht E7)
MK-8228-040	Falsche Patientenpopulation (nicht E1), falsche Vergleichsintervention (nicht E3) ^a
a: Alle Patient:innen erhielten die ersten 14 Wochen die Studienmedikation Letermovir, anschließend wurden die Patient:innen auf die beiden Studienarme randomisiert	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 18. September 2023 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Letermovir ergab insgesamt 208 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 68) wurden die verbleibenden 140 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 132 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 8 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den

verbleibenden 8 Publikationen wurden 3 der gesichteten Volltexte ausgeschlossen (Tabelle 4-3).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A1 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

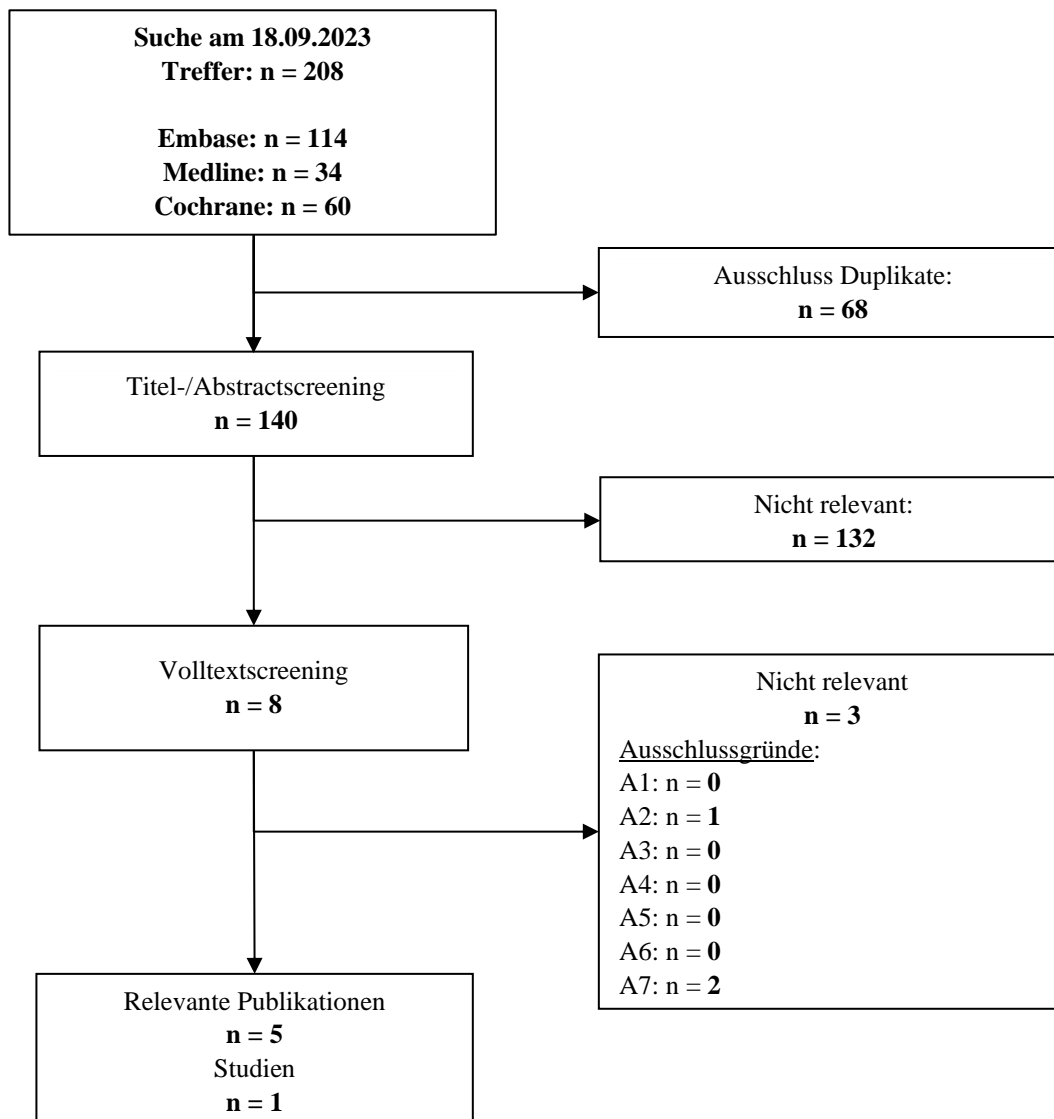


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Die Suche erfolgte am 18. September 2023 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-9). Über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 21. September 2023 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation oder der Studienbericht identifiziert werden.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MK-8228-001 (NCT 02137772)	Clinicaltrials.gov (35) EU-CTR (36) ICTRP (37, 38)	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU-Clinical Trial Registry; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 18. September 2023.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie MK-8228-001 erfolgte am 21. September 2023 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- NCT02137772
- 2013-003831-31
- MK-8228-001

Das identifizierte Bewertungsverfahren mit der Verfahrensnummer

- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Letermovir (Cytomegalievirus-Infektion) (Vorgangsnummer 2018-02-15-D-342)

wurde auf relevante Informationen in Modul 4, in der Nutzenbewertung des IQWiG und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht.

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie MK-8228-001 (siehe Tabelle 4-10).

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
MK-8228-001	Dossier, Modul 4 (39) IQWiG Nutzenbewertung (40) Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (41) (Vorgangsnummer 2018-02-15-D-342)	ja	ja	ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 21. September 2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
MK-8228-001	ja	ja	nein	ja (42, 43)	ja (35-38)	ja (44-48)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MK-8228-001	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, Phase III, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene CMV- seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo- HSCT	<u>ITT-Population:</u> <u>Letermovir</u> (N = 376) Placebo (N = 194) <u>FAS-Population:</u> <u>Letermovir</u> (N = 325) Placebo (N = 170) <u>APaT-Population:</u> <u>Letermovir</u> (N = 373) Placebo (N = 192)	<u>Studiendauer:</u> Screening ^a : Maximal 5 Tage vor Therapiebeginn Randomisierung: Innerhalb von 28 Tagen nach Transplantation Behandlung ^b : Prophylaxe mit Letermovir oder Placebo bis Woche 14 nach Transplantation <u>Nachbeobachtung/ Analysezeitpunkte^c:</u> - Woche 14 nach Transplantation (Behandlungsende) - Woche 16 nach Transplantation - Woche 24 nach Transplantation (12. September 2016)	<u>67 Studienzentren in 20 Ländern:</u> Österreich (2) Belgien (2) Brasilien (1) Kanada (1) Finnland (1) Frankreich (3) Deutschland (4) Italien (4) Japan (5) Korea (4) Litauen (1) Neuseeland (1) Peru (1) Polen (2) Rumänien (1) Spanien (5) Schweden (2) Türkei (4) Vereinigtes Königreich (2) Vereinigte Staaten (21)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 nach Transplantation <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 14 nach Transplantation, Nebenwirkungen <u>Explorative Endpunkte:</u> Gesamtmortalität, Bakterielle und/oder fungale Infektionen, GvHD, Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV- Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung, Engraftment, Gesundheitszustand

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				- Woche 48 nach Transplantation (28. Januar 2017)	<u>Studienperiode:</u> 06/2014 – 11/2016	(EQ-5D VAS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT)
<p>a: Die Patient:innen wurden 15 Tage vor Transplantation bis 28 Tage nach Transplantation gescreent. Die Ergebnisse des Screenings mussten innerhalb von 5 Tagen vor dem geplanten Tag der Randomisierung vorliegen. Plasmaproben wurden anhand der CMV-DNA-PCR-Methode auf CMV-Virämie getestet (beim anfänglichen Screening genügte der Nachweis des Nicht-Vorliegens einer CMV-Virämie durch ein lokales Labor). Falls kein Nachweis der Virämie erfolgte, wurden die Patient:innen bis zum Tag der Randomisierung (Tag 1) einmal wöchentlich von einem Zentrallabor anhand der CMV-DNA-PCR-Untersuchung getestet.</p> <p>b: Die Behandlungsdauer betrug 10-14 Wochen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ersten Studienmedikation. Falls die erste Studienmedikation am Tag der Stammzelltransplantation verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 14 Wochen (dies entspricht Woche 14 nach Transplantation). Falls die erste Studienmedikation 28 Tage nach Stammzelltransplantation verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 10 Wochen (dies entspricht ebenfalls Woche 14 nach Transplantation).</p> <p>c: Alle verfügbaren Analysezeitpunkte werden im Dossier transparent dargestellt.</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; APaT: All-Participants-as-Treated; CMV: Cytomegalievirus; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; FAS: Full-Analysis-Set; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; ITT: Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patient:innen; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; R: Empfänger:in; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>						

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

Studie	Letermovir	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MK-8228-001	<p>Letermovir 480 mg täglich oder 240 mg täglich bei gleichzeitiger Gabe einer CsA-haltigen GvHD Prophylaxe oral oder i. v.</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u> 73-101 Tage</p> <p><u>Behandlungsbeginn:</u> zwischen dem Tag der Transplantation und Tag 28 nach Transplantation</p> <p><u>Behandlungsende:</u> Tag 100 nach Transplantation</p>	<p>Placebo oral oder i. v.</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u> 73-101 Tage</p> <p><u>Behandlungsbeginn:</u> zwischen dem Tag der Transplantation und Tag 28 nach Transplantation</p> <p><u>Behandlungsende:</u> Tag 100 nach Transplantation</p>	<p>Die Einleitung einer zusätzlichen präemptiven CMV-Behandlung basiert auf einer dokumentierten CMV-Virämie und dem klinischen Zustand der Patient:innen</p> <p><u>Erlaubte Begleittherapien</u> während der Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antimikrobielle Standardprophylaxe (z. B. Levofloxacin für Bakterien, Fluconazol/Voriconazol/Posaconazol für Pilzinfektionen) • Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir zur Prophylaxe und Behandlung von HSV- oder VZV-Infektionen (siehe unten) • Alle Arten von Konditionierungstherapien • Frühere/laufende Transplantationsbehandlungen • GvHD-Prophylaxeregime • Mycophenolat-Mofetil <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während der Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ganciclovir • Valganciclovir • Foscarnet • Cidofovir • Aciclovir (in Dosen > 3.200 mg oral pro Tag oder > 25 mg/kg i. v. pro Tag) • Valaciclovir (in Dosen > 3.000 mg oral pro Tag) • Famciclovir (in Dosen > 1.500 mg oral pro Tag) • CMV-Hyper-Immunglobulin • Jegliche in der Prüfung befindlichen antiviralen CMV-Wirkstoffe bzw. biologischen Therapien, einschließlich CMV-Impfstoffe
<p>CMV: Cytomegalievirus; CsA: Ciclosporin A; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; HSV: Herpes-Simplex-Virus; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VZV: Varizella-Zoster-Virus</p>			

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

	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Geschlecht, n (%)		
Männlich	176 (54,2)	104 (61,2)
Weiblich	149 (45,8)	66 (38,8)
Alter, n (%)		
18 - 35 Jahre	49 (15,1)	23 (13,5)
36 - 50 Jahre	90 (27,7)	46 (27,1)
51 - 64 Jahre	133 (40,9)	70 (41,2)
65 - 74 Jahre	52 (16,0)	30 (17,6)
≥ 75	1 (0,3)	1 (0,6)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	51,4 (13,1)	51,9 (13,8)
Median (Q1; Q3)	54,0 (42,0; 62,0)	55,0 (43,0; 63,0)
Min, Max	18,0; 75,0	19,0; 76,0
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	77,3 (17,9)	75,5 (15,4)
Median (Q1; Q3)	75,7 (63,1; 87,8)	75,0 (63,5; 86,3)
Min, Max	35,1; 141,5	45,0; 112,2
BMI (kg/m²)		
Mittelwert (SD)	26,5 (5,2)	25,8 (5,0)
Median (Q1; Q3)	25,6 (23,0; 29,1)	25,3 (21,9; 28,3)
Min, Max	17,0; 49,0	16,8; 44,7
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	35 (10,8)	11 (6,5)
Schwarz oder Afroamerikanisch	5 (1,5)	4 (2,4)
Mehrere Abstammungen	16 (4,9)	7 (4,1)
Indigen Hawaiianisch	1 (0,3)	0 (0,0)
Weiß	268 (82,5)	148 (87,1)
Ethnie^c, n (%)		
Hispanisch oder Latino	24 (7,4)	10 (5,9)
Nicht Hispanisch oder Latino	301 (92,6)	160 (94,1)
Geografische Region, n (%)		
Asien-Pazifik	31 (9,5)	7 (4,1)
Lateinamerika	4 (1,2)	2 (1,2)
Europa	161 (49,5)	87 (51,2)
Nordamerika	129 (39,7)	74 (43,5)
Region, n (%)		
Deutschland	21 (6,5)	10 (5,9)
Rest der Welt	304 (93,5)	160 (94,1)
Risikostratum, n (%)		
Sehr hoch	102 (31,4)	45 (26,5)
Hohes Risiko	223 (68,6)	125 (73,5)
Patient:innen mit Engraftment zu Studienbeginn^d, n (%)		
Ja	103 (31,7)	63 (37,1)
Nein	219 (67,4)	105 (61,8)
NA	3 (0,9)	2 (1,2)
Immunsuppressiva^e, n (%)		

	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Ciclosporin A	162 (49,8)	90 (52,9)
Andere	163 (50,2)	78 (45,9)
CMV-DNA zu Behandlungsbeginn, n (%)		
Nachgewiesen	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht nachgewiesen	325 (100,0)	170 (100,0)
Hauptgrund für die Transplantation, n (%)		
akute lymphatische Leukämie	26 (8,0)	14 (8,2)
akute myeloische Leukämie	127 (39,1)	60 (35,3)
Anaemie aplastisch	7 (2,2)	10 (5,9)
chronische lymphatische Leukämie	10 (3,1)	4 (2,4)
Chronisch-myeloische Leukämie	17 (5,2)	6 (3,5)
Lymphom	37 (11,4)	24 (14,1)
myelodysplastisches Syndrom	57 (17,5)	22 (12,9)
Myelofibrose	9 (2,8)	6 (3,5)
Plasmazellmyelom	11 (3,4)	9 (5,3)
Andere	24 (7,4)	15 (8,8)
Serostatus der Spender:innen, n (%)		
Positiv	200 (61,5)	98 (57,6)
Negativ	122 (37,5)	72 (42,4)
Unbekannt	3 (0,9)	0 (0,0)
Spender:inentyp, n (%)		
Verwandte Spender:innen mit Übereinstimmung	108 (33,2)	58 (34,1)
Verwandte Spender:innen mit Nicht-Übereinstimmung	52 (16,0)	18 (10,6)
Nicht-verwandte Spender:innen mit Übereinstimmung	122 (37,5)	70 (41,2)
Nicht-verwandte Spender:innen mit Nicht-Übereinstimmung	43 (13,2)	24 (14,1)
Stammzellquelle, n (%)		
Periphäres Blut	241 (74,2)	117 (68,8)
Knochenmark	72 (22,2)	43 (25,3)
Nabelschnurblut	12 (3,7)	10 (5,9)
Konditionierung, n (%)		
Myeloablativ	154 (47,4)	85 (50,0)
Konditionierung mit reduzierter Intensität	86 (26,5)	48 (28,2)
Nicht myeloablativ	85 (26,2)	37 (21,8)
Akute GvHD zu Studienbeginn^f, n (%)		
Ja	1 (0,3)	1 (0,6)
Nein	324 (99,7)	169 (99,4)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)
Tage von der Transplantation bis zur Randomisierung, n (%)		
< 2 Wochen	215 (66,2)	111 (65,3)
≥ 2 Wochen	110 (33,8)	59 (34,7)
Tage von der Transplantation bis zur Randomisierung (Wochen)		
Mittelwert (SD)	10,9 (8,3)	11,2 (8,5)
Median (Q1; Q3)	8,0 (4,0; 17,0)	9,0 (4,0; 19,0)
Min, Max	0,0; 28,0	0,0; 28,0
a: Database Lock Date: 28JAN2017		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set		
c: Die Gruppe der nicht Hispanischen oder Lateinamerikanischen beinhaltet auch jene Patient:innen mit fehlenden Werten und unbekannter Ethnizität		

	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
d: Wenn der Transplantationsstatus für eine:n Patient:in zu Studienbeginn unbekannt ist, der Zeitpunkt für die Transplantation jedoch im Nachgang dokumentiert wird, wurde beim Transplantationsstatus zu Studienbeginn dennoch ein "nein" notiert. Die absolute Anzahl an Neutrophilen der Patient:innen lag aufgrund des aufbereiteten Dosierungsregimes zu keinem Zeitpunkt nach der Transplantation unter 500/mm ³		
e: Patient:innen wurden zur Gruppe 'Ciclosporin A' gezählt, wenn sie während der Behandlungsphase Ciclosporin A entweder alleine oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten. Patient:innen in der Gruppe 'Andere' erhielten ein anderes Immunsuppressivum (Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, systemische Steroide, Ieflumide, Mycophenolate)		
f: ≥ Grad 2		
BMI: Body Mass Index; CMV: Cytomegalievirus; DNA: Desoxyribonukleinsäure; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; NA: nicht anwendbar (not applicable)		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir N ^b = 376 n (%)	Placebo N ^b = 194 n (%)
Status der Studie		
Vollständig	244 (64,9)	119 (61,3)
Abgebrochen	132 (35,1)	75 (38,7)
Behandelt	129 (34,3)	73 (37,6)
Nicht behandelt	3 (0,8)	2 (1,0)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Nicht behandelt / Status nicht erfasst	3 (0,8)	3 (1,5)
Vollständig	267 (71,0)	79 (40,7)
Abgebrochen	106 (28,2)	112 (57,7)
a: Database Lock Date: 28JAN2017		
b: Anzahl der Patient:innen: All-Randomized-Participants		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie MK-8228-001 identifiziert.

Bei der Studie MK-8228-001 handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und

Sicherheit von Letermovir als Prophylaxe gegenüber Placebo bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und Risiko für eine CMV-Reaktivierung (Zuteilungsverhältnis 2:1).

Die Studie MK-8228-001 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Analysezeitpunkte und Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Der Beginn der Prophylaxe mit Letermovir erfolgte innerhalb eines Zeitraums von 28 Tagen nach Transplantation. Die Behandlungsdauer betrug 10-14 Wochen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ersten Studienmedikation. Falls die erste Studienmedikation am Tag der Stammzelltransplantation verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 14 Wochen bzw. 101 Tage (dies entspricht Woche 14 nach Transplantation). Falls die erste Studienmedikation 28 Tage nach Stammzelltransplantation verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 10 Wochen bzw. 73 Tage (dies entspricht ebenfalls Woche 14 nach Transplantation). Die Nachbeobachtungszeit der Sicherheitsendpunkte betrug 2 Wochen nach Behandlungsende und endete folglich zu Woche 16, die Wirksamkeitsendpunkte wurden nach Behandlungsende weitere 10 Wochen erhoben (dies entspricht Woche 24 nach Transplantation), die Nachbeobachtungszeit ausgewählter Sicherheitsendpunkte (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) sowie ausgewählter exploratorischer Endpunkte betrug insgesamt 34 Wochen und endete entsprechend zu Woche 48 (siehe auch Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16: Definition der Analysezeitpunkte

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

a: Die relativen Tage werden ab dem Tag der Stammzelltransplantation gezählt.
b: Primärer Nachbeobachtungszeitraum für Sicherheitsendpunkte

Behandlungsphase	Zeitpunkt laut Protokoll	Relative Zeitspanne (Tage) ^a	Zeitpunkt laut Dossier	Kurzbezeichnung des Zeitpunkts im Dossier
c: Nachbeobachtungszeitraum für die ergänzende Analyse des Endpunkts Gesamtmortalität. Die Analyseform „Post-Studie“ enthält als Information auch den Mortalitätsstatus von Patient:innen, die frühzeitig die Studie abgebrochen haben.				

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

Die mediane Behandlungsdauer betrug 2,8 Monate im Interventions-Arm und 1,8 Monate im Kontroll-Arm.

Die mediane Beobachtungsdauer des primären Endpunkts klinisch bedeutsame CMV-Infektion betrug 6,0 Monate im Interventions-Arm und 3,3 Monate im Kontroll-Arm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Gesamtmortalität und CMV-assoziierte Mortalität betrug in beiden Behandlungsarmen 10,8 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Bakterielle und/oder fungale Infektionen betrug 7,5 Monate im Interventions-Arm und 7,1 Monate im Kontroll-Arm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Akute und/oder chronische GvHD betrug 3,7 Monate im Interventions-Arm und 3,2 Monate im Kontroll-Arm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. einer CMV-Erkrankung betrug in beiden Behandlungsarmen 10,8 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Engraftment betrug in beiden Behandlungsarmen 0,6 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS betrug in beiden Behandlungsarmen 10,6 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität betrug in beiden Behandlungsarmen 10,7 Monate.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen die Analysen der Beobachtungsdauer, dass Patient:innen unter Letermovir im Median 3,2 Monate (98 Tage) und Patient:innen im Placebo-Arm im Median 2,3 Monate (69 Tage) beobachtet wurden. Der Unterschied ist darauf zurückzuführen, dass Patient:innen im Placebo-Arm im Schnitt die Studie häufiger frühzeitig aufgrund der regulären Abbruchkriterien verlassen mussten.

Patientencharakteristika

Da im Rahmen der Zulassung keine weiteren Einschränkungen bezogen auf die Studienpopulation der Studie MK-8228-001 erfolgt sind, die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform erfolgte und auch die zVT „Beobachtendes Abwarten“, operationalisiert durch Placebo, im Vergleichsarm vollständig abgebildet wird, wird die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Das mittlere Alter der Patient:innen war 51,4 Jahre im Interventions-Arm und 51,9 Jahre im Kontroll-Arm. Etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patient:innen erhielt während der Behandlungsphase das Immunsuppressivum Ciclosporin (49,8 % im Interventions-Arm und 52,9 % im Kontroll-Arm). Bei diesen Patient:innen wurden statt 480 mg nur 240 mg Letermovir verabreicht. Im Hinblick auf das Geschlecht der Patient:innen gab es geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (männlich: 54,2 % im Interventions-Arm und 61,2 % im Kontroll-Arm; weiblich: 45,8 % im Interventions-Arm und 38,8 % im Kontroll-Arm). In Bezug auf die Region war die Patientenpopulation in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Nordamerika: 39,7 % im Interventions-Arm und 43,5 % im Kontroll-Arm; Europa: 49,5 % im Interventions-Arm und 51,2 % im Kontroll-Arm; Asien-Pazifik: 9,5 % im Interventions-Arm und 4,1 % im Kontroll-Arm; Lateinamerika: 1,2 % im Interventions-Arm und 1,2 % im Kontroll-Arm). Der Anteil an Patient:innen mit weißer Hautfarbe lag bei 82,5 % im Interventions-Arm und 87,1 % im Kontroll-Arm. Die Studienarme waren hinsichtlich der primären Ursache für die Durchführung der Stammzelltransplantation vergleichbar. Hauptgrund für die Stammzelltransplantation war in beiden Studienarmen bei der Mehrheit der Patient:innen das Vorliegen einer Leukämie.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten demografischen und krankheitsbezogenen Merkmale der Patient:innen (siehe Tabelle 4-14). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie MK-8228-001 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Letermovir auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Real-World-Evidence im deutschen Versorgungskontext

Unterstützend liegen zu den Ergebnissen der Studie MK-8228-001 zusätzlich Auswertungen zum Endpunkt Gesamtmortalität der RWE-Studie CELESTIAL vor. Bei der RWE-Studie CELESTIAL handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der Letermovir als CMV-Prophylaxe bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT im deutschen Versorgungskontext evaluiert wird. Zu diesem Zwecke werden Letermovir-Patient:innen mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Sechs deutsche Studienzentren, die über umfassende Erfahrungen auf dem Gebiet der allo-HSCT verfügen, haben 400 Patient:innen in einem Verhältnis 1:1 (200 im Letermovir-Arm und 200 im Kontroll-Arm) in die Studie eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgt, nachdem die Patient:innen den vorgesehenen Beobachtungszeitraum von 48 Wochen erreicht haben oder vorher verstorben sind. In den Kontroll-Arm wurden nur Patient:innen eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2016 – 31. Dezember 2017 eine SoC-Behandlung nach allo-HSCT erhalten haben. In den Letermovir-Arm wurden Patient:innen eingeschlossen, die ab Zulassung im Jahr 2018 mit Letermovir als CMV-Prophylaxe behandelt wurden.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation aus der RWE-Studie CELESTIAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie: CELESTIAL ^a	
	Letermovir ^b N= 200	Kontroll-Arm ^c N= 200
Geschlecht, n (%)		
Männlich	117 (58,5)	116 (58,0)
Weiblich	83 (41,5)	84 (42,0)
Alter (Jahre)		
Median (Spannweite)	60 (18 – 77)	56 (18 – 77)
Gewicht (kg)		
Mittelwert (95% CI)	73 (71 – 76)	78 (76 – 81)
Ethnie, n (%)		
Kaukasisch	197 (98,5)	194 (97,0)
Asiatisch	3 (1,5)	3 (1,5)
Hispanisch oder Latino	0 (0,0)	1 (0,5)
Hauptgrund für die Transplantation, n (%)		
akute lymphatische Leukämie	19 (9,5)	17 (8,5)
akute myeloische Leukämie	98 (49,0)	111 (55,5)
Chronisch-myeloische Leukämie	7 (3,5)	5 (2,5)
myelodysplastisches Syndrom	25 (12,5)	22 (11,0)
Non-Hodgkin-Lymphom	22 (11,0)	14 (7,0)
Andere	29 (14,5)	31 (15,5)
Serostatus der Spender:innen, n (%)		
Positiv	131 (65,5)	121 (60,5)
Spender:inentyp, n (%)		
Verwandte Spender:innen mit Übereinstimmung	31 (16)	34 (17,0)
Nicht-verwandte Spender:innen mit Übereinstimmung	130 (65)	113 (57)
Nicht-verwandte Spender:innen mit Nicht-Übereinstimmung – Ein Mismatch	24 (12,0)	40 (2,0)
Nicht-verwandte Spender:innen mit Nicht-	2 (1,0)	1 (0,5)

	Studie: CELESTIAL ^a	
	Letermovir ^b N= 200	Kontroll-Arm ^c N= 200
Übereinstimmung – Zwei Mismatches		
Nicht-verwandte Spender:innen mit Nicht-Übereinstimmung – Drei oder mehr Mismatches	0 (0,0)	5 (2,5)
Haploidentische Transplantation	13 (6,5)	7 (3,5)
Stammzellquelle, n (%)		
Peripheres Blut	196 (98,0)	190 (95,5)
Knochenmark	4 (2,0)	10 (5,0)
Konditionierung, n (%)		
Myeloablative	132 (66,0)	152 (76,0)
Konditionierung mit reduzierter Intensität	68 (34,0)	51 (25,5)
Antithymozyten-Globulin	59 (29,5)	59 (29,5)
Monoklonale Antikörper	16 (8,0)	17 (8,5)
Bestrahlung \geq 12 Gray	10 (5,0)	6 (3,0)
Akute GvHD \geq Grad 2, n (%)		
Haut	59 (29,5)	59 (29,5)
Gastrointestinal	52 (26,0)	52 (26,0)
Leber	15 (7,5)	7 (3,5)
Lunge	0 (0,0)	1 (0,5)
Zusätzliche CMV-Risikofaktoren bei allo-HSCT, n (%)		
Verwendung systemischer Kortikosteroide (\geq 1 mg/kg/Tag) aufgrund von GvHD	69 (34,5)	39 (19,5)
HIV-positiv	0 (0,0)	3 (1,5)
Neutropenie ($<$ 500 Neutrophile / μ L)	139 (69,5)	147 (73,5)
a: Es handelt sich um die finale Auswertung. Der/die letzte Patient:in wurde am 20. September 2023 vollständig dokumentiert. b: Letermovir-Arm: Patient:innen, die ab Zulassung im Jahr 2018 mit Letermovir als CMV-Prophylaxe nach allo-HSCT behandelt wurden c: Kontroll-Arm: Patient:innen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2016 – 31. Dezember 2017 eine SoC-Behandlung nach allo-HSCT erhalten haben d: Pearson Chi-Quadrat-Test allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CI: Konfidenzintervall; CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; kg: Kilogramm; mg: Milligramm, μ l: Mikroliter; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; SoC: Standard of Care Quelle: (49)		

Bei der RWE-Studie CELESTIAL ist das mediane Alter der Patient:innen (Letermovir-Arm: 60 Jahre; Kontroll-Arm: 56 Jahre) vergleichbar mit dem medianen Alter der Patient:innen in der Studie MK-8228-001 (Letermovir-Arm: 54 Jahre; Placebo-Arm: 55 Jahre). Auch im Hinblick auf das Geschlecht ist die Patientenpopulation der Studie CELESTIAL vergleichbar zwischen beiden Behandlungsarmen (Letermovir-Arm: 58,5 % männlich, 41,5 % weiblich; Kontroll-Arm: 58,0 % männlich, 42,0 % weiblich) und weicht nur geringfügig von der Patientenpopulation der Studie MK-8228-001 ab (Letermovir-Arm: 54,2 % männlich, 45,8 % weiblich; Placebo-Arm: 61,2 % männlich, 38,8 % weiblich). Die primäre Ursache für die Durchführung der allo-HSCT ist in beiden Behandlungsarmen das Vorliegen einer Leukämie ($>$ 50 % der Patient:innen in beiden Behandlungsarmen), was ebenfalls mit den Ergebnissen der Studie MK-8228-001 in Einklang steht.

Die Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs der RWE-Studie CELESTIAL sind somit vergleichbar mit den Patientencharakteristika der Studie MK-8228-001. Zusätzlich liefert die Studie aufgrund des Studiendesigns Auswertungen aus dem realen deutschen

Versorgungsalltag. Die RWE-Studie CELESTIAL lässt sich daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragen und die im Dossier dargestellten Ergebnisse sind zu berücksichtigen.

Die Auswertungen zum Endpunkt Gesamtmortalität der RWE-Studie CELESTIAL werden unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 beschrieben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MK-8228-001	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie MK-8228-001 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie MK-8228-001 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren Patient:innen und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie MK-8288-001 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden.

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

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
MK-8228-001	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtmortalität und CMV-assoziierte Mortalität b: Morbidität: Klinisch bedeutsame CMV-Infektion, Bakterielle und/oder fungale Infektionen, Akute und/oder chronische GvHD, Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung, Engraftment und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten CMV: Cytomegalievirus; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu

vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtmortalität – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	<p>Hauptanalyse</p> <p>Die Gesamtmortalität ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Ereignis Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, die vor Studienabschluss bzw. Studienabbruch eintritt.</p> <p>Es handelt sich um einen explorativen Endpunkt.</p> <p>Für die Auswertungen werden die Analysezeitpunkte zu Woche 24 nach Transplantation und Woche 48 nach Transplantation verwendet. Der G-BA betont in den tragenden Gründen von Letermovir vom 02. August 2018 die Relevanz der Daten zu Woche 24, da die ersten 6 Monate nach der Transplantation insbesondere hinsichtlich einer möglichen CMV-Reaktivierung und der mit einer Infektion bzw. Therapie assoziierten Komplikationen bedeutsam sind (41). Die Ableitung des Zusatznutzens basiert daher auf dem Analysezeitpunkt zu Woche 24.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Sensitivitätsanalyse zur oben genannten Operationalisierung durchgeführt, die auf Grundlage der APaT-Population basiert (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Für die Auswertung werden die Analysezeitpunkte zu Woche 24 und Woche 48 nach Transplantation verwendet.</p> <p>Ergänzende Analyse</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend eine Analyse zur oben genannten Operationalisierung durchgeführt, bei der zusätzlich der Zeitraum nach Studienabbruch berücksichtigt wird (Gesamtmortalität inklusive Todesfälle post-Studie). Da es sich bei der Post-Studie um eine geforderte post-hoc-Analyse der FDA handelt und eine Nachverfolgung der Patient:innen nicht geplant war, war der Überlebensstatus von 14 Patient:innen (FAS-Population) bzw. 18 Patient:innen (APaT-Population) nicht dokumentiert. Insgesamt lagen aber für 97,2 % der Patient:innen in der FAS-Population Informationen über den Überlebensstatus bis Woche 48 nach Transplantation vor. Die Gründe für den Studienabbruch der 14 bzw. 18 Patient:innen liegen im Anhang 4-G ab.</p> <p>Für die Auswertungen werden die Analysezeitpunkte zu Woche 24 nach Transplantation und zu Woche 48 nach Transplantation verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CMV: Cytomegalievirus; FAS: Full-Analysis-Set; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-8228-001						
Gesamtmortalität	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
<p>a: Gemäß Studienprotokoll basieren die Analysen auf den Daten aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-001 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; FAS-Population: Letermovir-Arm = 325, Placebo-Arm = 170). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist somit als niedrig anzusehen.

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

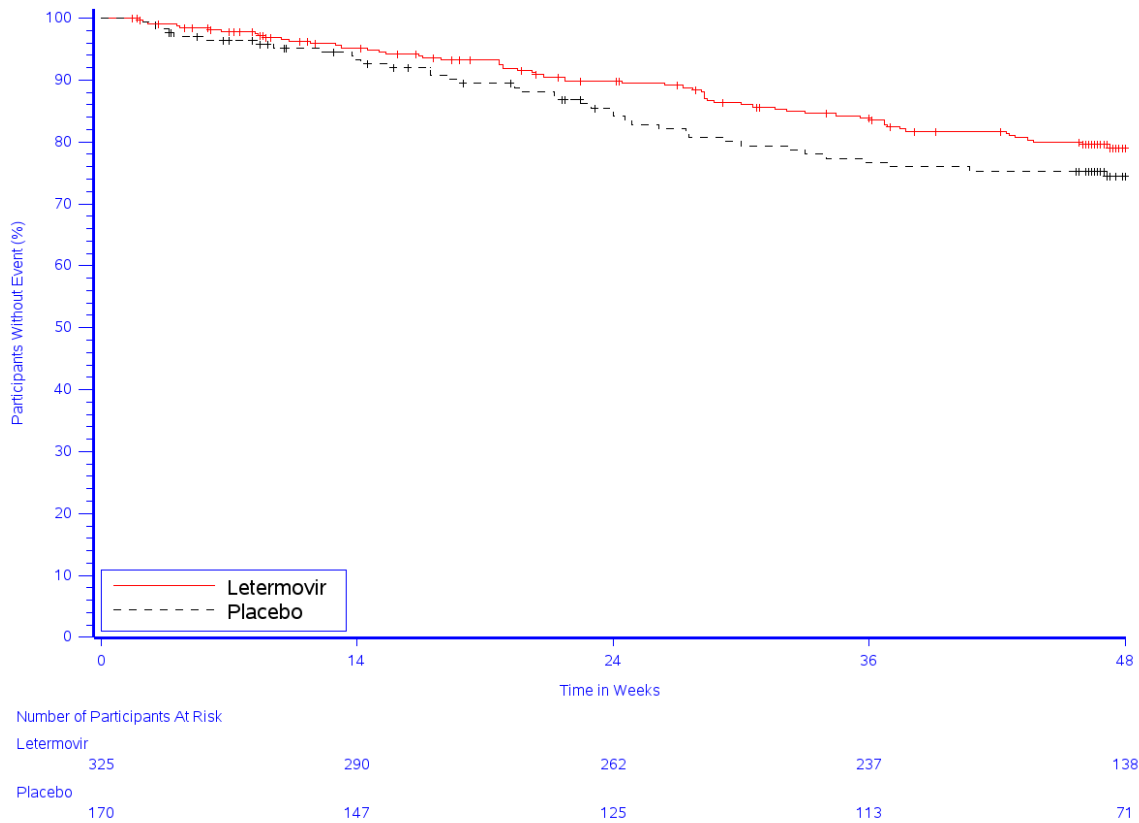
Hauptanalyse

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Woche 24 nach Transplantation	325	32 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	170	27 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,34; 0,96]	0,035
Woche 48 nach Transplantation	325	61 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	170	40 (23,5)	Nicht erreicht [52,6; -]	0,73 [0,49; 1,09]	0,124

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu Woche 24 nach Transplantation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,34; 0,96]; p = 0,035). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 43 %. Die ersten 6 Monate nach der Transplantation sind insbesondere hinsichtlich einer möglichen CMV-Reaktivierung und der möglichen Komplikationen einer Infektion bedeutsam. Daher ist der zu Woche 24 gezeigte statistisch signifikante Überlebensvorteil unter Letermovir der relevante Zeitpunkt. Auch der G-BA betont in den tragenden Gründen von Letermovir vom 02. August 2018 die Relevanz der Daten zu Woche 24. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert daher auf dem Analysezeitpunkt zu Woche 24 (41). Zu Woche 48 nach Transplantation zeigt sich weiterhin ein numerischer Vorteil zugunsten von Letermovir. Das entspricht immer noch einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 27 % (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,49; 1,09]; p = 0,124) (Tabelle 4-22 und Abbildung 3).



Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24.JAN2017)
All-Cause Mortality Through Week 48 Post-Transplant

Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamt mortalität der Studie MK-8228-001

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-23: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamt mortalität auf Basis der APaT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a			Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
Gesamt mortalität	Woche	nach	N ^b	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
				n (%)	Nicht erreicht [-; -]		n (%)	Nicht erreicht [-; -]		
	24	nach	373	38 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	192	29 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,39; 1,02]	0,058
	48	nach	373	72 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	192	45 (23,4)	Nicht erreicht [52,6; -]	0,76 [0,52; 1,10]	0,143

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall

Die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtmortalität auf Basis der APaT-Population, d. h. in der Patient:innen mit nachweisbarer CMV-Virämie zu Beginn der Therapie aus der Analyse nicht ausgeschlossen wurden, zeigt ebenfalls zu Woche 24 nach Transplantation einen numerischen Vorteil von Letermovir im Vergleich zu Placebo (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,39; 1,02]; $p = 0,058$). Zu Woche 48 nach Transplantation zeigt sich immer noch ein numerischer Vorteil zugunsten von Letermovir (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,52; 1,10]; $p = 0,143$) (Tabelle 4-23 und Abbildung 4).

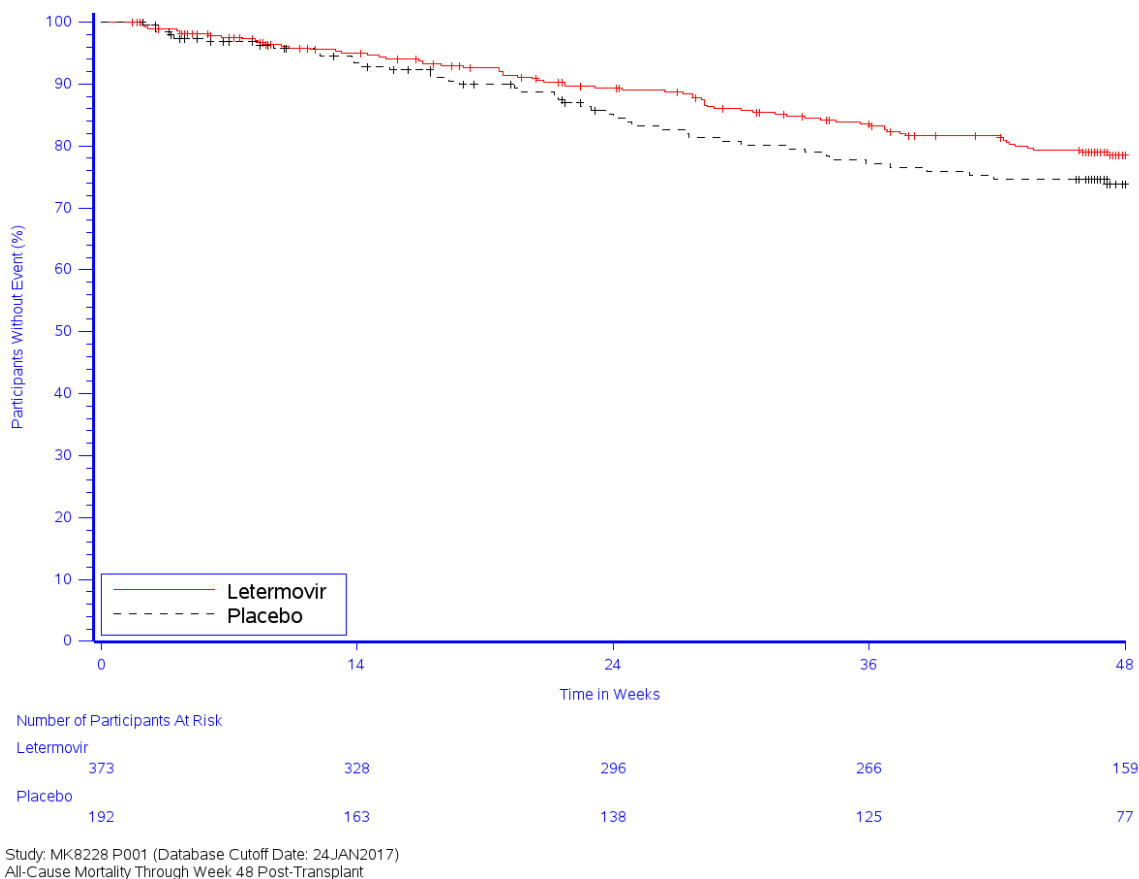


Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität auf Basis der APaT-Population der Studie MK-8228-001
APaT: All-Participants-as-Treated

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-24: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität inklusive Todesfälle post-Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Gesamtmortalität inklusive Todesfälle post-Studie								
Woche 24 nach Transplantation	325	40 (12,3)	Nicht erreicht [-; -]	17 0	32 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,39; 0,98]	0,042
Woche 48 nach Transplantation	325	76 (23,4)	Nicht erreicht [-; -]	17 0	46 (27,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,55; 1,14]	0,214

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)
e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
Der Endpunkt beinhaltet auch Informationen über den Überlebensstatus von Patient:innen, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben
Die Patient:innen werden zu Woche 24 bzw. Woche 48 zensiert
KI: Konfidenzintervall

Die Analysen für den Endpunkt Gesamtmortalität inklusive Todesfälle post-Studie, d. h. inklusive der Patient:innen, die die Studie vorzeitig abgebrochen hatten, sind konsistent zu den Analysen für den Endpunkt Gesamtmortalität. Zu Woche 24 nach Transplantation sind unter Letermovir statistisch signifikant weniger Patient:innen gestorben als unter Placebo (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,39; 0,98]; p = 0,042). Dieser Überlebensvorteil zugunsten von Letermovir für die Gesamtmortalität inklusive Todesfälle post-Studie zu Woche 48 wird mit einem numerischen Vorteil für Letermovir gegenüber Placebo (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,55; 1,14]; p = 0,214) (Tabelle 4-24 und Abbildung 5) bestätigt.

Insgesamt lagen für 97,2 % der Patient:innen in der FAS-Population Informationen über den Überlebensstatus bis Woche 48 nach Transplantation vor. Im Hinblick auf die geringe Anzahl an fehlenden Werten (2,8 %), wird davon ausgegangen, dass es zu keinem relevanten Unterschied der Effekte im Endpunkt Gesamtmortalität kommt.

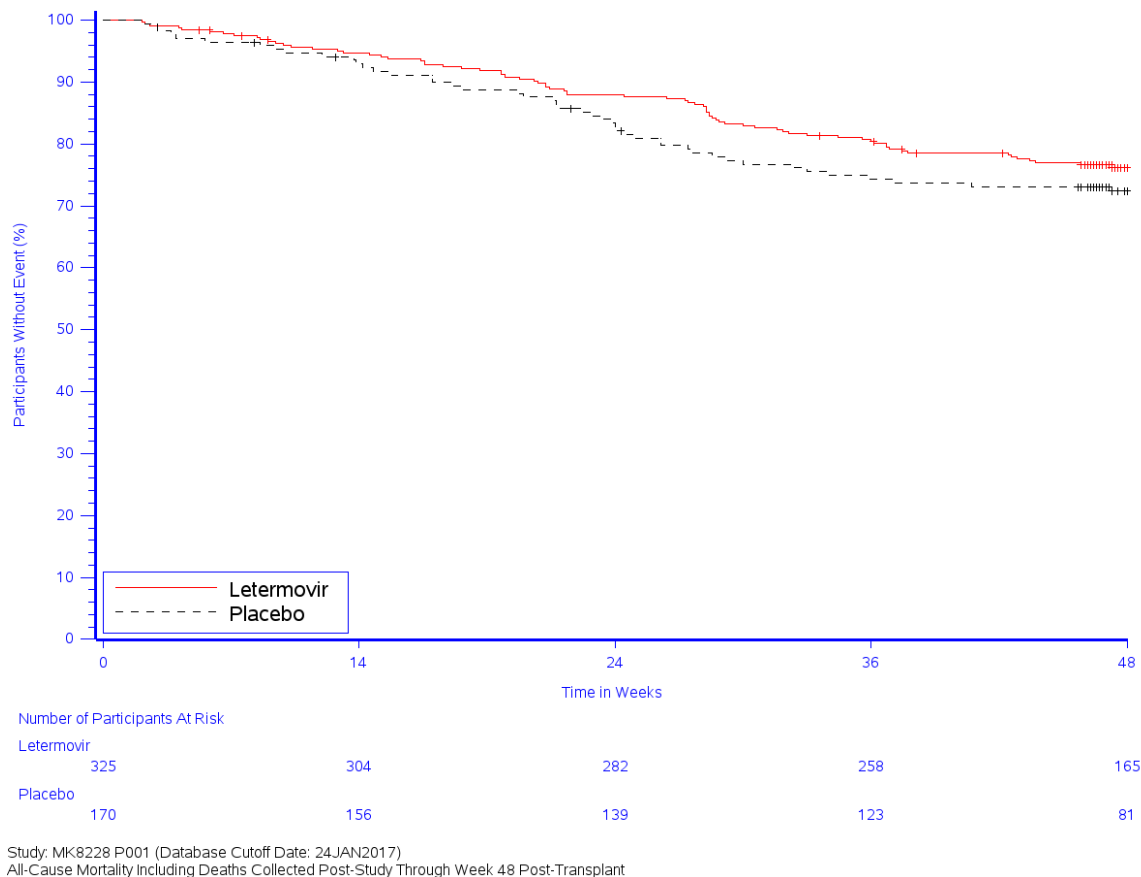


Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamt mortalität inklusive Todesfälle post-Studie der Studie MK-8228-001

Real-World-Evidence im deutschen Versorgungskontext

Tabelle 4-25: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt Gesamt mortalität aus der RWE-Studie CELESTIAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CELESTIAL ^a	Letermovir-Arm ^b		Kontroll-Arm ^c		Letermovir-Arm ^b vs. Kontroll-Arm ^c	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert ^d
Gesamt mortalität	200	31 (15,5 %)	200	51 (25,5 %)	0,61 [0,41; 0,91]	0,015

a: Es handelt sich um die Auswertungen aus dem Abschlussbericht vom Oktober 2023.
 b: Letermovir-Arm: Patient:innen, die ab Zulassung im Jahr 2018 mit Letermovir als CMV-Prophylaxe nach allo-HSCT behandelt wurden
 c: Kontroll-Arm: Patient:innen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2016 – 31. Dezember 2017 eine SoC-Behandlung nach allo-HSCT erhalten haben
 d: Pearson Chi-Quadrat-Test gemäß Protokoll; der p-Wert für das Relative Risiko beträgt 0,014 und ist damit nahezu identisch
 allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; RWE: Real World Evidence; SoC: Standard of Care
 Quelle: (49)

Unterstützend liegen zu den Ergebnissen der Studie MK-8228-001 Auswertungen zum Endpunkt Gesamt mortalität der RWE-Studie CELESTIAL im deutschen Versorgungskontext vor.

Die Ergebnisse der RWE-Studie CELESTIAL bekräftigen die Ergebnisse der Studie MK-8228-001 und weisen einen statistisch signifikanten Vorteil zu Woche 48 im Endpunkt Gesamtmortalität auf. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 39 % (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,41; 0,91]; $p = 0,015$) (Tabelle 4-25).

Die RWE-Studie CELESTIAL liefert aufgrund des Studiendesigns Auswertungen aus dem realen deutschen Versorgungsalltag. Die im Dossier beschriebenen Auswertungen zum Endpunkt Gesamtmortalität sind somit vollumfänglich zu berücksichtigen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.3.1.1.2 CMV-assoziierte Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts CMV-assoziierte Mortalität

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	<p>Hauptanalyse</p> <p>Die CMV-assoziierte Mortalität ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Ereignis Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache nach einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion, die vor Studienabschluss bzw. Studienabbruch eintritt.</p> <p>Bei Patient:innen, die versterben und bei denen auch eine PET-Einleitung oder CMV-Endorganerkrankung eintrat, werden diese Ereignisse zum Todeszeitpunkt erfasst. Andernfalls werden die Patient:innen zu ihrem Todeszeitpunkt oder zum Studienabschluss bzw. Studienabbruch zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen werden die Analysezeitpunkte zu Woche 24 nach Transplantation und zu Woche 48 nach Transplantation verwendet. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf dem Analysezeitpunkt zu Woche 24, da die ersten 6 Monate nach der Transplantation insbesondere hinsichtlich einer möglichen CMV-Reaktivierung und der mit einer Infektion bzw. Therapie assoziierten Komplikationen bedeutsam sind.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Sensitivitätsanalyse zur oben genannten Operationalisierung durchgeführt, die auf Grundlage der APaT-Population basiert (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Für die Auswertung werden die Analysezeitpunkte zu Woche 24 und Woche 48 nach Transplantation verwendet.</p>
APaT: All-Participants-as-Treated; CMV: Cytomegalievirus; FAS: Full-Analysis-Set; PET: präemptive Therapie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-8228-001						
CMV-assoziierte Mortalität	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
<p>a: Gemäß Studienprotokoll basieren die Analysen auf den Daten aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-001 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; FAS-Population: Letermovir-Arm = 325, Placebo-Arm = 170). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität ist somit als niedrig anzusehen.

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

Hauptanalyse

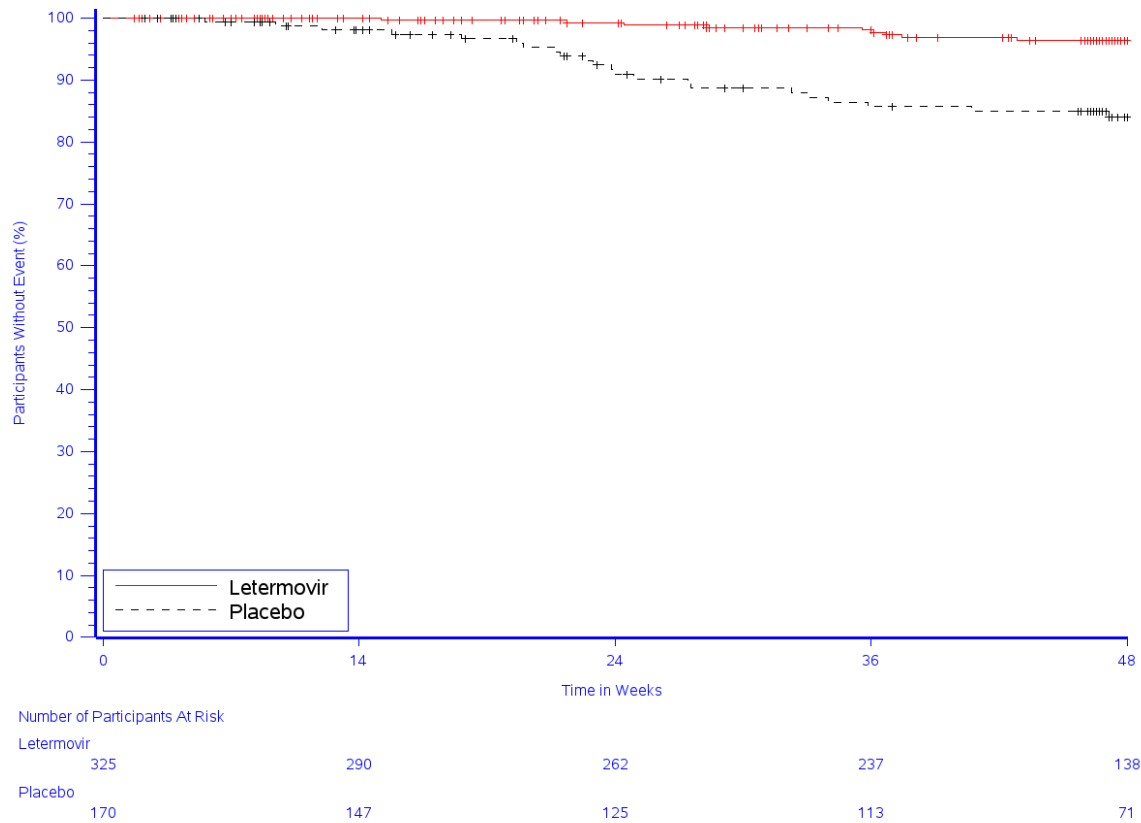
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Woche 24 nach Transplantation	325	3 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	170	14 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,10 [0,03; 0,35]	< 0,001
Woche 48 nach Transplantation	325	9	Nicht erreicht	170	23	Nicht erreicht	0,18	< 0,001

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
CMV-assoziierte Mortalität	(2,8)	[-; -]		(13,5)	[52,6; -]		[0,08; 0,39]	

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität zeigt sich zu Woche 24 nach Transplantation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir. Das entspricht einer Verringerung des CMV-assoziierten Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 90 % (HR [95 %-KI]: 0,10 [0,03; 0,35]; $p < 0,001$). Die ersten 6 Monate nach der Transplantation sind insbesondere hinsichtlich einer möglichen CMV-Reaktivierung und der möglichen Komplikationen einer Infektion bedeutsam. Daher ist der zu Woche 24 gezeigte statistisch signifikante Überlebensvorteil unter Letermovir der relevante Zeitpunkt. Zu Woche 48 nach Transplantation zeigt sich weiterhin ein signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir. Das entspricht immer noch einer Verringerung des CMV-assoziierten Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 82 % (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,08; 0,39]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-28). Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve bestätigt die signifikante Senkung der CMV-assoziierten Mortalität durch die prophylaktische Gabe von Letermovir gegenüber Placebo (Abbildung 6).



Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24.JAN2017)
 CMV-Associated Mortality Through Week 48 Post-Transplant

Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität der Studie MK-8228-001
 CMV: Cytomegalievirus

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität auf Basis der APaT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Woche 24 nach Transplantation	373	4 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	192	16 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,11 [0,04; 0,34]	< 0,001
Woche 48 nach Transplantation	373	14 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	192	27 (14,1)	Nicht erreicht [52,6; -]	0,23 [0,12; 0,45]	< 0,001

a: Database Lock Date: 28JAN2017
 b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität auf Basis der APaT-Population bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse (FAS-Population) und zeigt zu Woche 24 nach Transplantation einen statistisch signifikanten Vorteil von Letemovir im Vergleich zu Placebo (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,04; 0,34]; $p < 0,001$). Zu Woche 48 nach Transplantation zeigt sich immer noch ein signifikanter Vorteil zugunsten von Letemovir (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,12; 0,45]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-29 und Abbildung 7).

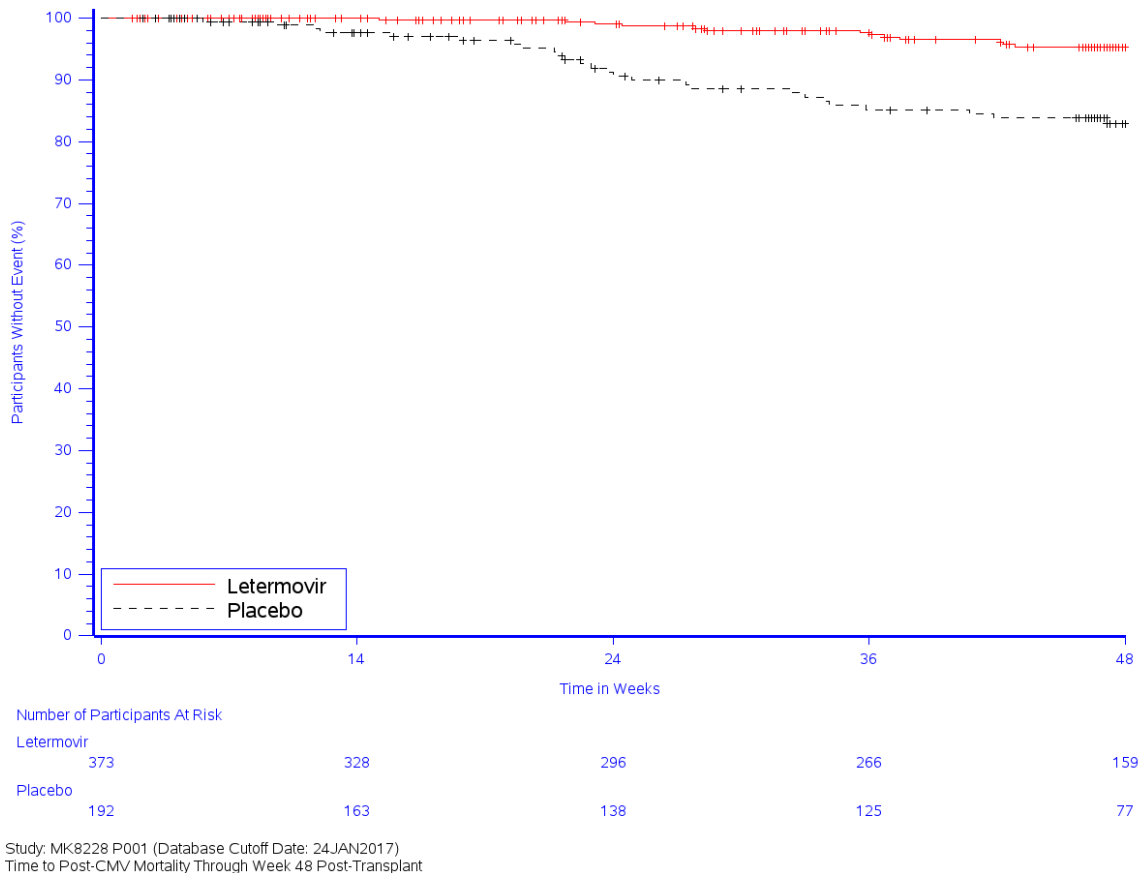


Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität auf Basis der APaT-Population der Studie MK-8228-001

APaT: All-Participants-as-Treated; CMV: Cytomegalievirus

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Klinisch bedeutsame CMV-Infektion – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	<p data-bbox="421 331 576 360">Hauptanalyse</p> <p data-bbox="421 371 1382 432">Der kombinierte Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion ist primärer Endpunkt der Studie und ist definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul data-bbox="469 443 1390 636" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="469 443 1331 533">• Einleiten einer präemptiven CMV-Behandlung, gestützt auf einer dokumentierten CMV-Virämie und dem klinischen Gesundheitszustand der Patient:innen <u>oder</u> <li data-bbox="469 544 1390 636">• Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung, gestützt anhand der Definitionen im Prüfplan und von einem unabhängigen, verblindeten Clinical Adjudication Committee (CAC) bestätigt. <p data-bbox="421 685 1401 775">Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, bei denen mindestens eines der genannten Ereignisse auftrat. Neben dem kombinierten Endpunkt werden auch die Analysen der Einzelkomponenten dargestellt.</p> <p data-bbox="421 824 1374 972">Für die Auswertungen werden die Analysezeitpunkte zu Woche 14 nach Transplantation (Behandlungsende) und Woche 24 nach Transplantation verwendet. Der Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung wird zusätzlich bis Woche 48 nach Transplantation dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des letztverfügbaren Analysezeitpunkts.</p> <p data-bbox="421 1021 1115 1050">Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p> <p data-bbox="421 1099 647 1128">Ergänzende Analyse</p> <p data-bbox="421 1140 1407 1258">Für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion und dessen Einzelkomponenten wurden fehlende Werte nach dem präspezifizierten Non-Completer=Failure (NC=F)-Ansatz ersetzt. D. h. Patient:innen, bei denen Ereignisdaten fehlen, werden so erfasst, als hätten sie das Ereignis gehabt. Failures (Versager) waren definiert als:</p> <ul data-bbox="469 1270 1209 1417" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="469 1270 1074 1299">• Patient:innen, bei denen eine PET eingeleitet wurde <li data-bbox="469 1310 1209 1339">• Patient:innen, bei denen eine CMV-Endorganerkrankung auftrat <li data-bbox="469 1350 1137 1379">• Patient:innen, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben <li data-bbox="469 1391 967 1420">• Patient:innen, für die eine Messung fehlte <p data-bbox="421 1431 1407 1550">Zusätzlich werden die Daten der Patient:innen dargestellt, für die tatsächlich das Ereignis „Klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ bzw. „Einleiten einer PET“ oder „Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung“ dokumentiert wurde (ohne Studienabbrecher und Patient:innen mit fehlenden Werten).</p> <p data-bbox="421 1599 639 1628">Sensitivitätsanalyse</p> <p data-bbox="421 1639 1407 1787">In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Sensitivitätsanalysen zur oben genannten Operationalisierung durchgeführt, die auf Grundlage der APaT-Population basiert (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Für die Auswertung werden die Analysezeitpunkte zu Woche 14 und Woche 24 nach Transplantation verwendet. Der Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung wird zusätzlich bis Woche 48 nach Transplantation dargestellt.</p>
APaT: All-Participants-as-Treated; CAC: Clinical Adjudication Committee; CMV: Cytomegalievirus; FAS: Full-Analysis-Set; NC=F: Non-Completer=Failure; PET: präemptive Therapie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-8228-001						
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
<p>a: Gemäß Studienprotokoll basieren die Analysen auf den Daten aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-001 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letemovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; FAS-Population: Letemovir-Arm = 325, Placebo-Arm = 170). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Klinisch bedeutsame CMV-Infektion* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Hauptanalyse

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt *Klinisch bedeutsame CMV-Infektion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	Patient:innen mit Ereignis		Patient:innen mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)		
Woche 14 nach Transplantation	325	62 (19,1)	170	85 (50,0)	0,38 [0,29; 0,49]	< 0,001
Woche 24 nach Transplantation	325	122 (37,5)	170	103 (60,6)	0,61 [0,51; 0,74]	< 0,001

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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. Das Vorgehen bei fehlenden Werten ist der Non-Completer=Failure (NC=F) Ansatz. Hierbei sind Ereignisse definiert als alle Patient:innen, die eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion entwickeln, frühzeitig aus der Studie ausscheiden oder fehlende Ergebnisse zu Woche 14 bzw. Woche 24 nach Transplantation haben
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für die Auswertung des primären Endpunkts wird der präspezifizierte Ansatz (NC = F) für fehlende Daten angewendet, d. h. Patient:innen bei denen Ereignisdaten fehlen, werden so erfasst, als hätten sie das Ereignis gehabt.

Der Anteil der Patient:innen mit klinisch bedeutsamer CMV-Infektion ist sowohl zu Woche 14 (Behandlungsende) als auch zu Woche 24 unter Anwendung von Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Anwendung von Placebo. Der Anteil an Patient:innen, der nach einer Anwendung von Letermovir bzw. Placebo eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion aufwies, liegt zu Woche 24 nach der Transplantation bei 37,5 % bzw. 60,6 % (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,51; 0,74]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-32).

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-33: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt *Klinisch bedeutsame CMV-Infektion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir N ^b = 325 n (%)	Placebo N ^b = 170 n (%)
14 Wochen nach Transplantation		
Versager (Failures) ^c	62 (19,1)	85 (50,0)
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	25 (7,7)	67 (39,4)
Einleiten einer PET	24 (7,4)	65 (38,2)
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	1 (0,3)	2 (1,2)
Studienabbruch vor Woche 14	33 (10,2)	16 (9,4)
Fehlender Wert bei der Studienvsiste zu Woche 14	4 (1,2)	2 (1,2)

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir N ^b = 325 n (%)	Placebo N ^b = 170 n (%)
24 Wochen nach Transplantation		
Versager (Failures) ^c	122 (37,5)	103 (60,6)
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	57 (17,5)	71 (41,8)
Einleiten einer PET	52 (16,0)	68 (40,0)
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	5 (1,5)	3 (1,8)
Studienabbruch vor Woche 24	56 (17,2)	27 (15,9)
Fehlender Wert bei der Studienvisite zu Woche 24	9 (2,8)	5 (2,9)
a: Database Lock Date: 28JAN2017		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set		
c: Die einzelnen Failure-Kategorien schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge, d. h. wenn ein:e Patient:in ein Failure aufgrund des Auftretens einer CMV-Endorganerkrankung hatte und die Studie abbrach, wird nur das Auftreten der CMV-Endorganerkrankung berücksichtigt		
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall; PET: Präemptive Therapie		

Betrachtet man nur die tatsächlich eingetretenen Ereignisse mit klinisch bedeutsamer CMV-Infektion ohne Berücksichtigung der Studienabbrecher und fehlenden Werte, so liegt der Anteil an Patient:innen, die nach einer Anwendung von Letermovir bzw. Placebo eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion aufwiesen bei 17,5 % (57 Ereignisse) bzw. 41,8 % (71 Ereignisse) zu Woche 24 nach der Transplantation. Der größte Teil der auftretenden klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen ist auf die Einleitung einer PET zurückzuführen (Tabelle 4-33).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion auf Basis der APaT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	Patient:innen mit Ereignis		Patient:innen mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)		
Woche 14 nach Transplantation	373	84 (22,5)	192	105 (54,7)	0,41 [0,32; 0,51]	< 0,001
Woche 24 nach Transplantation	373	153 (41,0)	192	123 (64,1)	0,63 [0,54; 0,74]	< 0,001
a: Database Lock Date: 28JAN2017						
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated						
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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. Das Vorgehen bei fehlenden Werten ist der Non-Completer=Failure (NC=F) Ansatz. Hierbei sind Ereignisse definiert, als alle Patient:innen, die eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion entwickeln, frühzeitig aus der Studie ausscheiden oder fehlende Ergebnisse zu Woche 14 bzw. Woche 24 nach Transplantation haben						
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)						
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall						

Eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion wurde auf Basis der APaT-Population durchgeführt. Auch diese Analyse bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse (FAS-Population) und zeigt zu Woche 24 nach Transplantation einen statistisch signifikanten Vorteil von Letermovir im Vergleich zu Placebo (RR [95 %-KI]: 0,63 [0,54; 0,74]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-34).

Einleiten einer PET

Hauptanalyse

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Einleiten einer PET aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Woche 14 nach Transplantation	325	61 (18,8)	170	84 (49,4)	0,38 [0,29; 0,49]	< 0,001
Woche 24 nach Transplantation	325	119 (36,6)	170	101 (59,4)	0,61 [0,50; 0,74]	< 0,001

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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. Das Vorgehen bei fehlenden Werten ist der Non-Completer=Failure (NC=F) Ansatz. Hierbei sind Ereignisse definiert als alle Patient:innen, die eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion entwickeln, frühzeitig aus der Studie ausscheiden oder fehlende Ergebnisse zu Woche 14 bzw. Woche 24 nach Transplantation haben
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für die Auswertung des Endpunkts wird der präspezifizierte Ansatz NC = F für fehlende Daten angewendet, d. h. Patient:innen bei denen Ereignisdaten fehlen, werden so erfasst, als hätten sie das Ereignis gehabt.

Der Anteil der Patient:innen, bei denen in Folge einer dokumentierten CMV-Virämie eine PET eingeleitet wurde, ist zu Woche 14 (Behandlungsende) und zu Woche 24 unter Anwendung von Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Anwendung von Placebo. Zu Woche 24 nach Transplantation wurde bei 36,6 % der Patient:innen unter Letermovir und 59,4 % der Patient:innen unter Placebo eine PET eingeleitet (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,50; 0,74]; p < 0,001) (Tabelle 4-35).

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-36: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt Einleiten einer PET aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir N ^b = 325 n (%)	Placebo N ^b = 170 n (%)
14 Wochen nach Transplantation		
Versager (Failures) ^c	61 (18,8)	84 (49,4)
Einleiten einer PET	24 (7,4)	65 (38,2)
Studienabbruch vor Woche 14	33 (10,2)	17 (10,0)
Fehlender Wert bei der Studienvsiste zu Woche 14	4 (1,2)	2 (1,2)
24 Wochen nach Transplantation		
Versager (Failures) ^c	119 (36,6)	101 (59,4)
Einleiten einer PET	52 (16,0)	68 (40,0)
Studienabbruch vor Woche 24	57 (17,5)	28 (16,5)
Fehlender Wert bei der Studienvsiste zu Woche 24	10 (3,1)	5 (2,9)

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set

Studie: MK-8228-001^a	Letermovir N ^b = 325 n (%)	Placebo N ^b = 170 n (%)
c: Die einzelnen Failure-Kategorien schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge, d. h. wenn ein:e Patient:in ein Failure aufgrund des Auftretens einer CMV-Endorganerkrankung hatte und die Studie abbrach, wird nur das Auftreten der CMV-Endorganerkrankung berücksichtigt CMV: Cytomegalievirus; PET: Präemptive Therapie		

Betrachtet man nur die tatsächlich eingetretenen Ereignisse bei denen eine PET eingeleitet wurde ohne Berücksichtigung der Studienabbrecher und fehlenden Werte, so liegt der Anteil an Patient:innen, die nach einer Prophylaxe mit Letermovir bzw. Placebo eine PET-Einleitung erhielten, bei 16 % (52 Ereignisse) im Letermovir-Arm bzw. 40 % (68 Ereignisse) im Placebo-Arm zu Woche 24 nach Transplantation (Tabelle 4-36).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einleiten einer PET auf Basis der APaT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	Patient:innen mit Ereignis		Patient:innen mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Einleiten einer PET	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)		
Woche 14 nach Transplantation	373	83 (22,3)	192	104 (54,2)	0,40 [0,32; 0,51]	< 0,001
Woche 24 nach Transplantation	373	149 (39,9)	192	121 (63,0)	0,63 [0,53; 0,74]	< 0,001

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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. Das Vorgehen bei fehlenden Werten ist der Non-Completer=Failure (NC=F) Ansatz. Hierbei sind Ereignisse definiert als alle Patient:innen, die eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion entwickeln, frühzeitig aus der Studie ausscheiden oder fehlende Ergebnisse zu Woche 14 bzw. Woche 24 nach Transplantation haben
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Einleiten einer PET wurde auf Basis der APaT-Population durchgeführt. Auch diese Analyse bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse (FAS-Population) und zeigt zu Woche 24 nach Transplantation einen statistisch signifikanten Vorteil von Letermovir im Vergleich zu Placebo für den Endpunkt Einleiten einer PET (RR [95 %-KI]: 0,63 [0,53; 0,74]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-37).

Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung

Hauptanalyse

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Woche 14 nach Transplantation	325	41 (12,6)	170	27 (15,9)	0,79 [0,51; 1,23]	0,301
Woche 24 nach Transplantation	325	76 (23,4)	170	50 (29,4)	0,79 [0,59; 1,07]	0,135
Woche 48 nach Transplantation	325	120 (36,9)	170	68 (40,0)	0,91 [0,72; 1,15]	0,438

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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. Das Vorgehen bei fehlenden Werten ist der Non-Completer=Failure (NC=F) Ansatz. Hierbei sind Ereignisse definiert als alle Patient:innen, die eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion entwickeln, frühzeitig aus der Studie ausscheiden oder fehlende Ergebnisse zu Woche 14 bzw. Woche 24 nach Transplantation haben
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für die Auswertung des Endpunkts wird der präspezifizierte Ansatz NC = F für fehlende Daten angewendet, d. h. Patient:innen bei denen Ereignisdaten fehlen, werden so erfasst, als hätten sie das Ereignis gehabt.

Der Anteil der Patient:innen, die nach einer Prophylaxe mit Letermovir bzw. Placebo eine CMV-Endorganerkrankung aufwiesen, lag zu Woche 24 nach Transplantation bei 23,4 % im Letermovir-Arm und 29,4 % im Placebo-Arm (RR [95 %-KI]: 0,79 [0,59; 1,07]; p = 0,135). Zu Woche 48 lag der Anteil an Patient:innen mit CMV-Endorganerkrankung bei 36,9 % im Letermovir-Arm und 40 % im Placebo-Arm (RR [95 %-KI]: 0,91 [0,72; 1,15]; p = 0,438) (Tabelle 4-38).

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-39: Ergänzende Ergebnisse für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir N ^b = 325 n (%)	Placebo N ^b = 170 n (%)
14 Wochen nach Transplantation		
Versager (Failures) ^c	41 (12,6)	27 (15,9)
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	1 (0,3)	2 (1,2)
Studienabbruch vor Woche 14	35 (10,8)	20 (11,8)
Fehlender Wert bei der Studienvsiste zu Woche 14	5 (1,5)	5 (2,9)
24 Wochen nach Transplantation		
Versager (Failures) ^c	76 (23,4)	50 (29,4)
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	5 (1,5)	3 (1,8)
Studienabbruch vor Woche 24	61 (18,8)	38 (22,4)

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir N ^b = 325 n (%)	Placebo N ^b = 170 n (%)
Fehlender Wert bei der Studienvsiste zu Woche 24	10 (3,1)	9 (5,3)
48 Wochen nach Transplantation		
Versager (Failures) ^c	120 (36,9)	68 (40,0)
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	8 (2,5)	6 (3,5)
Studienabbruch vor Woche 48	100 (30,8)	57 (33,5)
Fehlender Wert bei der Studienvsiste zu Woche 48	12 (3,7)	5 (2,9)
a: Database Lock Date: 28JAN2017		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set		
c: Die einzelnen Failure-Kategorien schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge, d. h. wenn ein:e Patient:in ein Failure aufgrund des Auftretens einer CMV-Endorganerkrankung hatte und die Studie abbrach, wird nur das Auftreten der CMV-Endorganerkrankung berücksichtigt		
CMV: Cytomegalievirus		

Insgesamt traten in der Studie sehr wenige CMV-Endorganerkrankungen auf. Betrachtet man zu Woche 24 nur die tatsächlich eingetretenen Ereignisse einer CMV-Endorganerkrankung ohne Berücksichtigung der Studienabbrecher und fehlenden Werte, so liegt der Anteil an Patient:innen, die nach einer Prophylaxe mit Letermovir bzw. Placebo eine CMV-Endorganerkrankung aufwiesen bei 1,5 % im Letermovir-Arm (5 Ereignisse) bzw. 1,8 % im Placebo-Arm (3 Ereignisse). Zu Woche 48 nach Transplantation lag der Anteil an Patient:innen mit CMV-Endorganerkrankung nach Anwendung von Letermovir bei 2,5 % (8 Ereignisse) und nach Anwendung von Placebo bei 3,5 % (6 Ereignisse) (Tabelle 4-39).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung auf Basis der APaT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Woche 14 nach Transplantation	373	54 (14,5)	192	34 (17,7)	0,81 [0,55; 1,19]	0,282
Woche 24 nach Transplantation	373	92 (24,7)	192	60 (31,3)	0,78 [0,60; 1,03]	0,082
Woche 48 nach Transplantation	373	147 (39,4)	192	81 (42,2)	0,92 [0,75; 1,14]	0,453
a: Database Lock Date: 28JAN2017						
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated						
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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. Das Vorgehen bei fehlenden Werten ist der Non-Completer=Failure (NC=F) Ansatz. Hierbei sind Ereignisse definiert als alle Patient:innen, die eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion entwickeln, frühzeitig aus der Studie ausscheiden oder fehlende Ergebnisse zu Woche 14 bzw. Woche 24 nach Transplantation haben						
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)						
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall						

Eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung wurde auf Basis der APaT-Population durchgeführt. Auch diese Analyse bestätigt die Ergebnisse der

Hauptanalyse (FAS-Population) und es konnte zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo bezüglich des Endpunkts Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung beobachtet werden (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,75; 1,14]; $p = 0,453$) (Tabelle 4-40).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.3.1.2 Bakterielle und/oder fungale Infektionen – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Bakterielle und/oder fungale Infektionen

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	<p>Bakterielle und/oder fungale Infektionen sind definiert als das Auftreten opportunistischer Infektionen von bakteriellem oder fungalem Ursprung (ausgenommen CMV-Infektionen). Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, bei denen eine bakterielle und/oder fungale Infektion auftrat.</p> <p>Ab Behandlungsbeginn bis 16 Wochen nach Transplantation wurden bakterielle und/oder fungale Infektionen als unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Ab Woche 17 bis 48 Wochen nach Transplantation wurden bakterielle und/oder fungale Infektionen nur dann als unerwünschte Ereignisse dokumentiert, wenn es sich um therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder tödliche unerwünschte Ereignisse handelte. War dies nicht der Fall, so wurden sie als opportunistische Infektionen dokumentiert.</p> <p>Für die Auswertungen werden die Analysezeitpunkte zu Woche 14 nach Transplantation (Behandlungsende), Woche 24 nach Transplantation und zu Woche 48 nach Transplantation verwendet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des letztverfügbaren Analysezeitpunkts.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
CMV: Cytomegalievirus; FAS: Full-Analysis-Set	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Bakterielle und/oder fungale Infektionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-8228-001						
Bakterielle und/oder fungale Infektionen	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
<p>a: Gemäß Studienprotokoll basieren die Analysen auf den Daten aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-001 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; FAS-Population: Letermovir-Arm = 325, Placebo-Arm = 170). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Bakterielle und/oder fungale Infektionen ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Bakterielle und/oder fungale Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
Bakterielle und/oder fungale Infektionen	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Patient:innen mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
	N ^b		N ^b			
		(34,5)		(32,4)	[0,80; 1,36]	

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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.
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für das Auftreten von bakteriellen und fungalen Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo. 48 Wochen nach Transplantation trat bei 34,5 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 32,4 % der Patient:innen im Placebo-Arm ein entsprechendes Ereignis auf (RR [95 %-KI]: 1,05 [0,80; 1,36]; $p = 0,740$) (Tabelle 4-43).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.3.1.2.3 Akute und/oder chronische GvHD – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Akute und/oder chronische GvHD

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	<p>GvHD ist definiert als das Auftreten einer GvHD des Schweregrades ≥ 2 nach Randomisierung, die den Einsatz von systemischen Kortikosteroiden erfordert.</p> <p>Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, bei denen eine akute und/oder chronische GvHD auftrat.</p> <p>Die GvHD gilt als akut, wenn sie innerhalb von 14 Wochen (100 Tagen) nach Transplantation eingetreten ist oder wenn der Schweregrad der GvHD erst nach 14 Wochen (100 Tagen) nach Transplantation festgestellt wurde. Im letzteren Fall bestätigte der Sponsor gemeinsam mit dem Prüfzentrum, dass die GvHD als akut anzusehen war. Die GvHD gilt als chronisch, wenn sie nach 14 Wochen (100 Tagen) nach Transplantation eingetreten ist oder wenn kein Schweregrad der GvHD innerhalb von 14 Wochen (100 Tagen) nach Transplantation festgestellt wurde. Im letzteren Fall bestätigte der Sponsor gemeinsam mit dem Prüfzentrum, dass die GvHD als chronisch anzusehen war.</p> <p>Ab Behandlungsbeginn bis Woche 16 nach Transplantation wurden akute und/oder chronische GvHD als unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Ab Woche 17 bis 48 Wochen nach Transplantation wurden akute und/oder chronische GvHD nur dann als unerwünschte Ereignisse dokumentiert, wenn es sich um therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder tödliche unerwünschte Ereignisse handelte. War dies nicht der Fall, so wurden sie als akute und/oder chronische GvHD dokumentiert.</p> <p>Für die Auswertungen werden die Analysezeitpunkte zu Woche 14 nach Transplantation (Behandlungsende), Woche 24 nach Transplantation und zu Woche 48 nach Transplantation verwendet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des letztverfügbaren Analysezeitpunkts.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
FAS: Full-Analysis-Set; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-8228-001						
Akute und/oder chronische GvHD	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
<p>a: Gemäß Studienprotokoll basieren die Analysen auf den Daten aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-001 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; FAS-Population: Letermovir-Arm = 325, Placebo-Arm = 170). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; FAS: Full-Analysis-Set; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a Akute und/oder chronische GvHD	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Woche 14 nach Transplantation	325	128 (39,4)	170	71 (41,8)	0,93 [0,74; 1,16]	0,515
Woche 24 nach Transplantation	325	162 (49,8)	170	92 (54,1)	0,92 [0,77; 1,09]	0,333

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
Akute und/oder chronische GvHD	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Patient:innen mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
	N ^b		N ^b			
Woche 48 nach Transplantation	325	190 (58,5)	170	103 (60,6)	0,97 [0,83; 1,13]	0,653

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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.
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD zeigen die Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo. 48 Wochen nach Transplantation wurde bei 58,5 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und bei 60,6 % der Patient:innen im Placebo-Arm eine akute und/oder chronische GvHD festgestellt (RR [95 %-KI]: 0,97 [0,83; 1,13]; p = 0,653) (Tabelle 4-46).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

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

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	<p>Hauptanalyse</p> <p>Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung ist definiert als eine stationäre Aufnahme wegen CMV-bedingter Ursachen nach der ersten Entlassung aus dem Krankenhaus, unabhängig von der Dauer des Aufenthalts und auch wenn der Krankenhausaufenthalt nur eine Vorsichtsmaßnahme zur weiteren Beobachtung ist.</p> <p>Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, die eine Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung erfahren haben.</p> <p>Für die Auswertungen werden die Analysezeitpunkte zu Woche 14 nach Transplantation (Behandlungsende), Woche 24 nach Transplantation und zu Woche 48 nach Transplantation verwendet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des letztverfügbaren Analysezeitpunkts.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Sensitivitätsanalyse zur oben genannten Operationalisierung durchgeführt, die auf Grundlage der APaT-Population basiert (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Für die Auswertung werden die Analysezeitpunkte zu Woche 14 (Behandlungsende), Woche 24 und Woche 48 nach Transplantation verwendet.</p>
APaT: All-Participants-as-Treated; CMV: Cytomegalievirus; FAS: Full-Analysis-Set	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-8228-001						
Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
<p>a: Gemäß Studienprotokoll basieren die Analysen auf den Daten aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-001 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; FAS-Population: Letermovir-Arm = 325, Placebo-Arm = 170). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung ist somit als niedrig anzusehen.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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.
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für den Anteil an Patient:innen mit einer Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo. 48 Wochen nach Transplantation wurden lediglich 3,1 % der Patient:innen im Letermovir-Arm wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung ins Krankenhaus eingewiesen. Im Vergleichsarm waren dies zum gleichen Zeitpunkt 8,8 % der Patient:innen. Dies entspricht einer signifikanten Reduktion der Krankenhauswiedereinweisungen aufgrund einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 65 % (RR [95 %-KI]: 0,35 [0,16; 0,77]; p = 0,009) (Tabelle 4-49).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung auf Basis der APaT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Woche 14 nach Transplantation	373	5 (1,3)	192	14 (7,3)	0,18 [0,06; 0,50]	0,001
Woche 24 nach Transplantation	373	13 (3,5)	192	15 (7,8)	0,44 [0,21; 0,92]	0,030
Woche 48 nach Transplantation	373	15 (4,0)	192	17 (8,9)	0,45 [0,23; 0,89]	0,022

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir	Placebo	Letermovir vs. Placebo
Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI] p-Wert ^d
a: Database Lock Date: 28JAN2017 b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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. d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall			

Die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung auf Basis der APaT-Population, bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse (FAS-Population) und zeigt zu Woche 48 nach Transplantation einen statistisch signifikanten Vorteil von Letermovir im Vergleich zu Placebo (RR [95 %-KI]: 0,45 [0,23; 0,89]; p = 0,022 (Tabelle 4-50).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.3.1.2.5 Engraftment – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Engraftment

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	<p>Engraftment beschreibt das Anwachsen der übertragenen Stammzellen bzw. des Transplantats. Der Endpunkt Engraftment ist definiert als die dokumentierte absolute Anzahl an Neutrophilen $\geq 500/\text{mm}^3$ an drei aufeinander folgenden Tagen.</p> <p>Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen mit Engraftment.</p> <p>Für die Auswertungen werden die Analysezeitpunkte zu Woche 14 nach Transplantation (Behandlungsende) und Woche 24 nach Transplantation verwendet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des letztverfügbaren Analysezeitpunkts.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population.</p>
APaT: All-Participants-as-Treated; CMV: Cytomegalievirus; mm^3 : Kubikmillimeter	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Engraftment in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-8228-001						
Engraftment	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
<p>a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie MK-8228-001 weicht die APaT-Population nur geringfügig von der ITT-Population ab, (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; APaT-Population: Letermovir-Arm = 373, Placebo-Arm = 192). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>APaT: All-Participants-as-Treated; ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Engraftment ist somit als niedrig anzusehen.

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

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

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

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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.
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Engraftment zeigen die Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Anwendung von Letermovir im Vergleich zu Placebo. Sowohl zu Woche 14 als auch zu Woche 24 nach Transplantation trat bei 96,0 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 93,8 % der Patient:innen im Placebo-Arm ein Engraftment auf (RR [95 %-KI]: 1,02 [0,98; 1,07]; p = 0,263) (Tabelle 4-53).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.3.1.2.6 Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	<p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustands wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustands (50). Er besteht aus zwei Teilen – dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS relevant ist und dargestellt wird. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei Patient:innen der Wert der VAS um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (22). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (8).</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, deren Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um eine bestimmte Anzahl an Punkten verschlechtert. Für die Responderanalyse wurde eine MID von 15 % berechnet.</p> <p>Für die Auswertungen werden die Analysezeitpunkte zu Woche 14 nach Transplantation (Behandlungsende), Woche 24 nach Transplantation und zu Woche 48 nach Transplantation verwendet. Zur Vermeidung von Beeinflussung füllten die Patient:innen den Fragebogen vor der Durchführung von studienbedingten Prozeduren selbstständig mithilfe eines elektronischen Eingabetools aus. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des letztverfügbaren Analysezeitpunkts.</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf der VAS dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf. Der EQ-5D-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 14 (Behandlungsende), Woche 24 und Woche 48 nach Transplantation erhoben.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
<p>EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MID: Minimal Important Difference; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-8228-001						
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja ^a	ja	nein	hoch
<p>a: Gemäß Studienprotokoll basieren die Analysen auf den Daten aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-001 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; FAS-Population: Letermovir-Arm = 325, Placebo-Arm = 170). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft. Die Einschätzung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS erfolgte durch verblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9-Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Werten, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Sollten die fehlenden Werte nicht zufällig sein, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der Studie MK-8228-001 liegen die Rücklaufquoten beim Fragebogen (EQ-5D VAS) zu Studienbeginn in beiden Studienarmen über 70 %.

Follow-up-Verluste

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten bis Woche 24 überwiegend auf einem gleichbleibenden Niveau. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch den Tod der Patient:innen erklären. Des Weiteren liegt in den

Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode der multiplen Imputation ersetzt.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS ist somit als hoch anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a EQ-5D VAS (15 Punkte)	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Woche 14 nach Transplantation	325	122 (37,5)	170	58 (34,1)	1,12 [0,79; 1,59]	0,520
Woche 24 nach Transplantation	325	125 (38,5)	170	73 (42,9)	0,92 [0,68; 1,24]	0,580
Woche 48 nach Transplantation	325	163 (50,2)	170	77 (45,3)	1,13 [0,86; 1,48]	0,381

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
Ein Ereignis ist definiert als eine Verbesserung um mindestens 15 % (MID) im Vergleich zu Studienbeginn, basierend auf einer multiplen Imputation für fehlende Werte, unter der Annahme, dass diese Werte zufällig fehlen. Werte, die nicht zufällig fehlen, wurden nicht imputiert
EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall

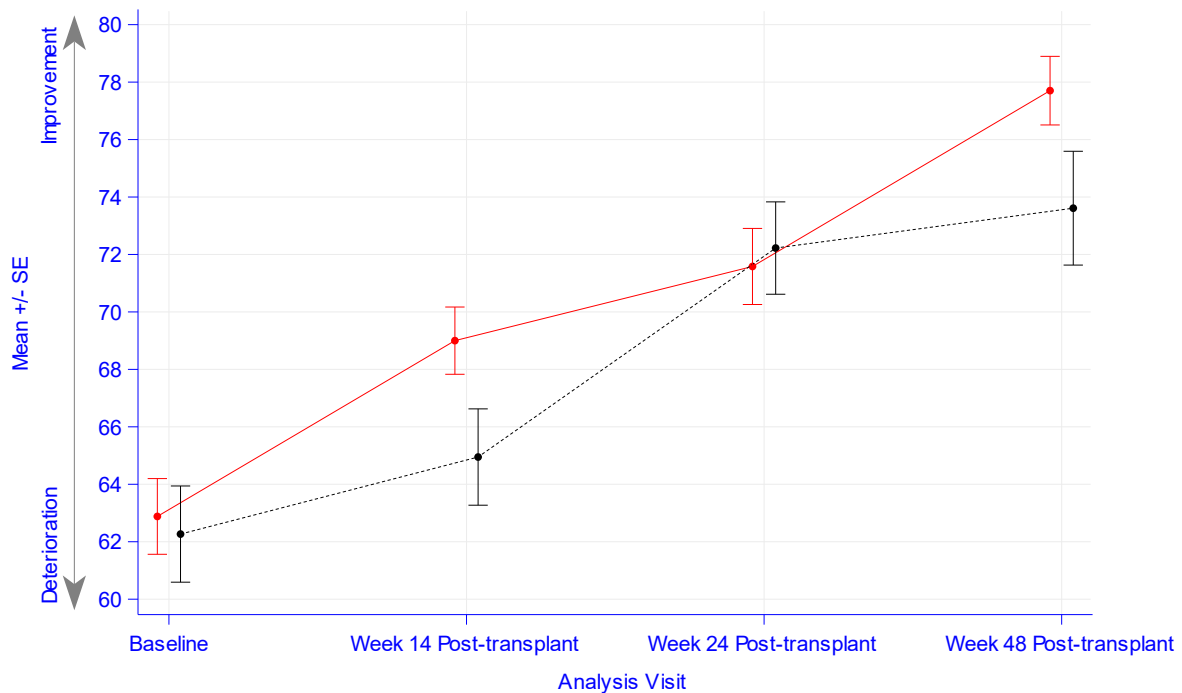
Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 15 Punkten zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Placebo (Tabelle 4-56).

Auswertung über den Studienverlauf

Tabelle 4-57: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D VAS aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS (15 Punkte)	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Baseline		
N ^c	243	135
Mittelwert (SD)	62,9 (20,5)	62,3 (19,5)
Median (Q1; Q3)	66,0 (50,0; 80,0)	63,0 (50,0; 78,0)

EQ-5D VAS (15 Punkte)	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Min, Max	10,0; 100,0	10,0; 100,0
Woche 14 nach Transplantation		
N ^c	266	155
Mittelwert (SD)	69,0 (19,1)	64,9 (20,9)
Median (Q1; Q3)	71,5 (57,0; 82,0)	70,0 (50,0; 80,0)
Min, Max	9,0; 100,0	10,0; 100,0
Woche 24 nach Transplantation		
N ^c	206	94
Mittelwert (SD)	71,6 (19,0)	72,2 (15,6)
Median (Q1; Q3)	76,0 (60,0; 85,0)	74,5 (65,0; 82,0)
Min, Max	10,0; 100,0	20,0; 100,0
Woche 48 nach Transplantation		
N ^c	185	90
Mittelwert (SD)	77,7 (16,2)	73,6 (18,8)
Median (Q1; Q3)	80,0 (70,0; 90,0)	78,5 (69,0; 86,0)
Min, Max	9,0; 100,0	1,0; 100,0
a: Database Lock Date: 28JAN2017		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Letermovir	243	266	206	185
- - - Placebo	135	155	94	90

Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24JAN2017)
EQ-VAS (15 points)

Abbildung 8: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; VAS: visuelle Analogskala

Aus Tabelle 4-57 und Abbildung 8 ist ersichtlich, dass sich die Werte der EQ-5D VAS zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten, und den Patient:innen, die Placebo erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte verbessern sich kontinuierlich in beiden Behandlungsarmen, wohingegen es zu stärkeren Abweichungen zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 14 und Woche 48 nach Transplantation kommt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität wird der Fragebogen FACT-BMT herangezogen.</p> <p>Der FACT-BMT ist ein validiertes Messinstrument für Empfänger:innen einer Stammzelltransplantation und beinhaltet neben dem validierten generischen Fragebogen FACT-G (29), der die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten abbildet, zusätzliche Aspekte für Empfänger:innen einer Stammzelltransplantation, die über die indikationsspezifische Subskala BMTS erfasst werden. Zur Beantwortung der Fragen stehen die Antwortkategorien von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr) durch Selbsteinschätzung der Patient:innen zur Verfügung. Die Subskalen des FACT-BMT umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliches Wohlbefinden (PWB), Bewertungsskala 0-28 Punkte • Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB), Bewertungsskala: 0-28 Punkte • Emotionales Wohlbefinden (EWB), Bewertungsskala 0-24 Punkte • Funktionales Wohlbefinden (FWB), Bewertungsskala 0-28 Punkte • Spezifische Aspekte für Patient:innen einer Stammzelltransplantation (BMTS), Bewertungsskala 0-48 auf Basis von 12 Fragen <p>Es lassen sich die folgenden beiden etablierten und validierten Scores berechnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-G (FACT-G=PWB+SWB+EWB+FWB), Bewertungsskala: 0-108 Punkte • FACT-BMT-Gesamtscore (FACT-BMT=FACT-G+BMTS), Bewertungsskala: 0-156 Punkte <p>Hauptanalysen</p> <p>Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, deren Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um eine bestimmte Anzahl an Punkten (MID von 15 %) verschlechtert, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität widerspiegelt.</p> <p>Für die Responderanalysen wurde eine MID von 15 % berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-BMT-Gesamtscore: 24 Punkte • FACT-G: 17 Punkte • PWB: 5 Punkte • SWB: 5 Punkte • EWB: 4 Punkte • FWB: 5 Punkte • BMTS: 8 Punkte

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Berechnung des FACT-BMT-Gesamtscores sowie der BMTS erfolgt gemäß der Anforderungen des G-BA auf Basis von 12 Fragen (30).</p> <p>Für die Auswertungen werden die Analysezeitpunkte zu Woche 14 nach Transplantation (Behandlungsende), Woche 24 nach Transplantation und zu Woche 48 nach Transplantation verwendet. Zur Vermeidung von Beeinflussung füllten die Patienten den Fragebogen vor der Durchführung von studienbedingten Prozeduren selbstständig mithilfe eines elektronischen EingabETOOLS aus. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des letztverfügbaren Analysezeitpunkts.</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf des FACT-BMT und der einzelnen Subskalen dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf.</p> <p>Der FACT-BMT-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 14 (Behandlungsende), Woche 24 und Woche 48 nach Transplantation erhoben.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
	<p>BMTS: Bone Marrow Transplant Stem Cells; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FAS: Full-Analysis-Set; FWB: Funktionales Wohlbefinden; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MID: Minimal Important Difference; PWB: Körperliches Wohlbefinden; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-8228-001						
FACT-BMT	niedrig	ja	ja ^a	ja	nein	hoch
<p>a: Gemäß Studienprotokoll basieren die Analysen auf den Daten aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-001 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letemovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; FAS-Population: Letemovir-Arm = 325, Placebo-Arm = 170). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft. Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch verblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9-Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Werten, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Sollten die fehlenden Werte nicht zufällig sein, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der Studie MK-8228-001 liegen die Rücklaufquoten beim Fragebogen (FACT-BMT) zu Studienbeginn in beiden Studienarmen bei knapp 80 %.

Follow-up-Verluste

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten bis Woche 24 überwiegend auf einem gleichbleibenden Niveau. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch den Tod der Patient:innen erklären. Des Weiteren liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode der multiplen Imputation ersetzt.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des FACT-BMT befindet sich in Anhang 4-G.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit als hoch anzusehen.

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

Hauptanalysen

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT-Gesamtscore) mit einer Verbesserung um mindestens 24 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a FACT-BMT Gesamtscore (24 Punkte)	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Woche 14 nach Transplantation	325	206 (63,4)	170	90 (52,9)	1,21 [0,97; 1,52]	0,090
Woche 24 nach Transplantation	325	218 (67,1)	170	107 (62,9)	1,09 [0,90; 1,31]	0,371
Woche 48 nach Transplantation	325	237 (72,9)	170	110 (64,7)	1,15 [0,96; 1,38]	0,130

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
Ein Ereignis ist definiert als eine Verbesserung um mindestens 15 % (MID) im Vergleich zu Studienbeginn, basierend auf einer multiplen Imputation für fehlende Werte, unter der Annahme, dass diese Werte zufällig fehlen. Werte, die nicht zufällig fehlen, wurden nicht imputiert
FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone marrow transplant; KI: Konfidenzintervall

Für den FACT-BMT-Gesamtscore des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 24 Punkten zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Placebo (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) mit einer Verbesserung um mindestens 17 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a FACT-G (17 Punkte)	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Woche 14 nach Transplantation	325	62 (19,1)	170	23 (13,5)	1,51 [0,78; 2,95]	0,221
Woche 24 nach Transplantation	325	66 (20,3)	170	27 (15,9)	1,32 [0,71; 2,44]	0,379
Woche 48 nach Transplantation	325	94 (28,9)	170	44 (25,9)	1,16 [0,75; 1,78]	0,504

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
FACT-G (17 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis		Patient:innen mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)		
Ein Ereignis ist definiert als eine Verbesserung um mindestens 15 % (MID) im Vergleich zu Studienbeginn, basierend auf einer multiplen Imputation für fehlende Werte, unter der Annahme, dass diese Werte zufällig fehlen. Werte, die nicht zufällig fehlen, wurden nicht imputiert						
FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; KI: Konfidenzintervall						

Für den FACT-G des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 17 Punkten zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Placebo (Tabelle 4-61).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Körperliches Wohlbefinden des FACT-BMT) mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
FACT-BMT Körperliches Wohlbefinden (5 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis		Patient:innen mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)		
Woche 14 nach Transplantation	325	127 (39,1)	170	57 (33,5)	1,19 [0,82; 1,73]	0,363
Woche 24 nach Transplantation	325	141 (43,4)	170	60 (35,3)	1,26 [0,91; 1,73]	0,161
Woche 48 nach Transplantation	325	158 (48,6)	170	70 (41,2)	1,20 [0,90; 1,61]	0,213
a: Database Lock Date: 28JAN2017						
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS)						
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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						
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)						
Ein Ereignis ist definiert als eine Verbesserung um mindestens 15 % (MID) im Vergleich zu Studienbeginn, basierend auf einer multiplen Imputation für fehlende Werte, unter der Annahme, dass diese Werte zufällig fehlen. Werte, die nicht zufällig fehlen, wurden nicht imputiert						
FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone marrow transplant; KI: Konfidenzintervall						

Für die Subskala Körperliches Wohlbefinden des FACT-BMT des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 5 Punkten zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Placebo (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Soziales/familiäres Wohlbefinden des FACT-BMT) mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
FACT-BMT Soziales/familiäres Wohlbefinden (5 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis		Patient:innen mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)		
Woche 14 nach Transplantation	325	30 (9,2)	170	16 (9,4)	1,06 [0,46; 2,46]	0,888
Woche 24 nach Transplantation	325	23 (7,1)	170	14 (8,2)	0,95 [0,33; 2,74]	0,928
Woche 48 nach Transplantation	325	34	170	19	1,00	0,991

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
FACT-BMT Soziales/familiäres Wohlbefinden (5 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis		Patient:innen mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)		
		(10,5)		(11,2)	[0,46; 2,20]	

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
Ein Ereignis ist definiert als eine Verbesserung um mindestens 15 % (MID) im Vergleich zu Studienbeginn, basierend auf einer multiplen Imputation für fehlende Werte, unter der Annahme, dass diese Werte zufällig fehlen. Werte, die nicht zufällig fehlen, wurden nicht imputiert
FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone marrow transplant; KI: Konfidenzintervall

Für die Subskala Soziales/familiäres Wohlbefinden des FACT-BMT des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 5 Punkten zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Placebo (Tabelle 4-63).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Emotionales Wohlbefinden des FACT-BMT) mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
FACT-BMT Emotionales Wohlbefinden (4 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis		Patient:innen mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)		
Woche 14 nach Transplantation	325	51 (15,7)	170	20 (11,8)	1,41 [0,69; 2,85]	0,343
Woche 24 nach Transplantation	325	38 (11,7)	170	19 (11,2)	1,10 [0,53; 2,30]	0,793
Woche 48 nach Transplantation	325	61 (18,8)	170	30 (17,6)	1,09 [0,64; 1,88]	0,744

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
Ein Ereignis ist definiert als eine Verbesserung um mindestens 15 % (MID) im Vergleich zu Studienbeginn, basierend auf einer multiplen Imputation für fehlende Werte, unter der Annahme, dass diese Werte zufällig fehlen. Werte, die nicht zufällig fehlen, wurden nicht imputiert
FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone marrow transplant; KI: Konfidenzintervall

Für die Subskala Emotionales Wohlbefinden des FACT-BMT des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 4 Punkten zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Placebo (Tabelle 4-64).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Funktionales Wohlbefinden des FACT-BMT) mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a FACT-BMT Funktionales Wohlbefinden (5 Punkte)	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Woche 14 nach Transplantation	325	94 (28,9)	170	30 (17,6)	1,73 [0,99; 3,04]	0,056
Woche 24 nach Transplantation	325	105 (32,3)	170	44 (25,9)	1,30 [0,85; 1,96]	0,222
Woche 48 nach Transplantation	325	144 (44,3)	170	64 (37,6)	1,20 [0,87; 1,66]	0,262

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
Ein Ereignis ist definiert als eine Verbesserung um mindestens 15 % (MID) im Vergleich zu Studienbeginn, basierend auf einer multiplen Imputation für fehlende Werte, unter der Annahme, dass diese Werte zufällig fehlen. Werte, die nicht zufällig fehlen, wurden nicht imputiert
FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone marrow transplant; KI: Konfidenzintervall

Für die Subskala Funktionales Wohlbefinden des FACT-BMT des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 5 Punkten zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Placebo (Tabelle 4-65).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (BMTS: Spezifische Aspekte für Patient:innen einer Stammzelltransplantation) mit einer Verbesserung um mindestens 8 Punkte (MID von 15 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a BMTS (8 Punkte)	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Woche 14 nach Transplantation	325	43 (13,2)	170	15 (8,8)	1,63 [0,70; 3,82]	0,256
Woche 24 nach Transplantation	325	41 (12,6)	170	25 (14,7)	0,89 [0,48; 1,66]	0,723
Woche 48 nach Transplantation	325	70 (21,5)	170	35 (20,6)	1,08 [0,67; 1,74]	0,755

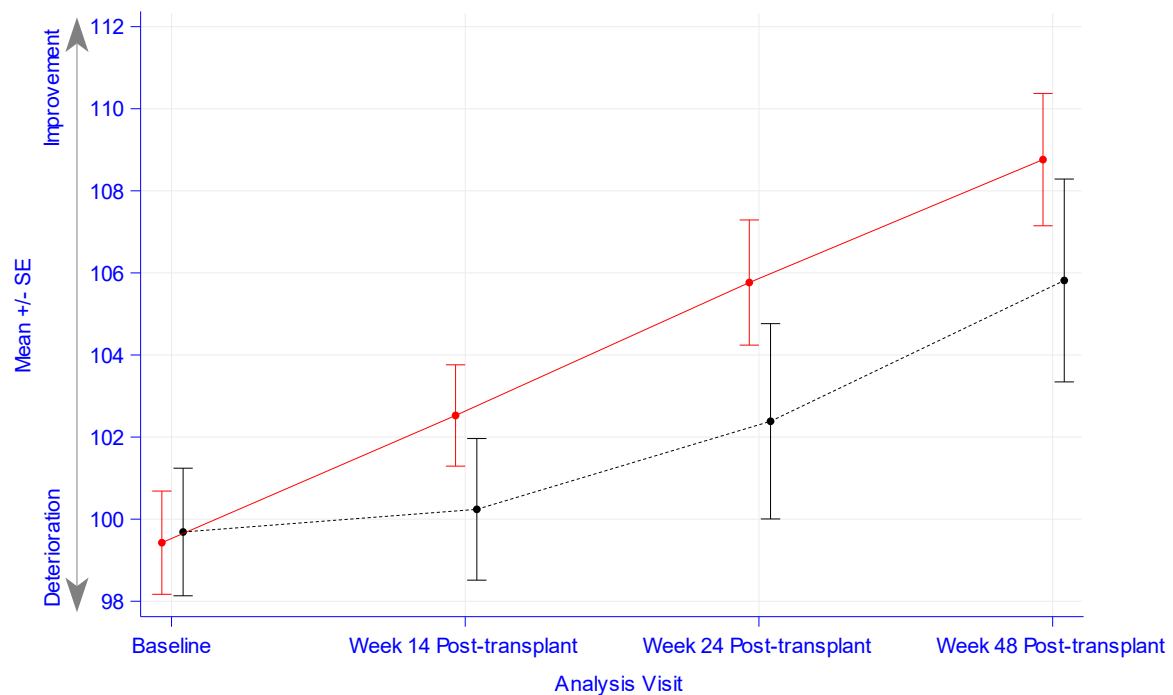
a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. hoch) und präspezifizierter 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
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
Ein Ereignis ist definiert als eine Verbesserung um mindestens 15 % (MID) im Vergleich zu Studienbeginn, basierend auf einer multiplen Imputation für fehlende Werte, unter der Annahme, dass diese Werte zufällig fehlen. Werte, die nicht zufällig fehlen, wurden nicht imputiert
FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone marrow transplant; KI: Konfidenzintervall

Für den spezifischen BMTS des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 8 Punkten zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letemovir und Placebo (Tabelle 4-66).

Auswertung über den Studienverlauf

Tabelle 4-67: Auswertung über den Studienverlauf des FACT-BMT-Gesamtscore aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-BMT Gesamtscore (24 Punkte)	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letemovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Baseline		
N ^c	258	138
Mittelwert (SD)	99,4 (20,2)	99,7 (18,3)
Median (Q1; Q3)	100,1 (85,7; 114,0)	100,0 (89,7; 111,0)
Min, Max	47,7; 144,0	45,0; 142,0
Woche 14 nach Transplantation		
N ^c	279	159
Mittelwert (SD)	102,5 (20,6)	100,2 (21,8)
Median (Q1; Q3)	104,0 (88,0; 118,0)	100,0 (84,8; 114,7)
Min, Max	26,7; 142,0	43,0; 147,0
Woche 24 nach Transplantation		
N ^c	211	98
Mittelwert (SD)	105,8 (22,2)	102,4 (23,6)
Median (Q1; Q3)	108,5 (86,5; 126,0)	105,9 (88,0; 118,0)
Min, Max	44,0; 147,0	35,0; 144,0
Woche 48 nach Transplantation		
N ^c	190	94
Mittelwert (SD)	108,8 (22,2)	105,8 (24,0)
Median (Q1; Q3)	110,8 (93,2; 129,0)	108,1 (91,7; 123,5)
Min, Max	53,0; 149,0	21,7; 146,0
a: Database Lock Date: 28JAN2017		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone marrow transplant; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

Group	Baseline	Week 14 Post-transplant	Week 24 Post-transplant	Week 48 Post-transplant
Letermovir	258	279	211	190
Placebo	138	159	98	94

Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24JAN2017)
FACT-BMT Total Score (24 Points)

Abbildung 9: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des FACT-BMT-Gesamtscore zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

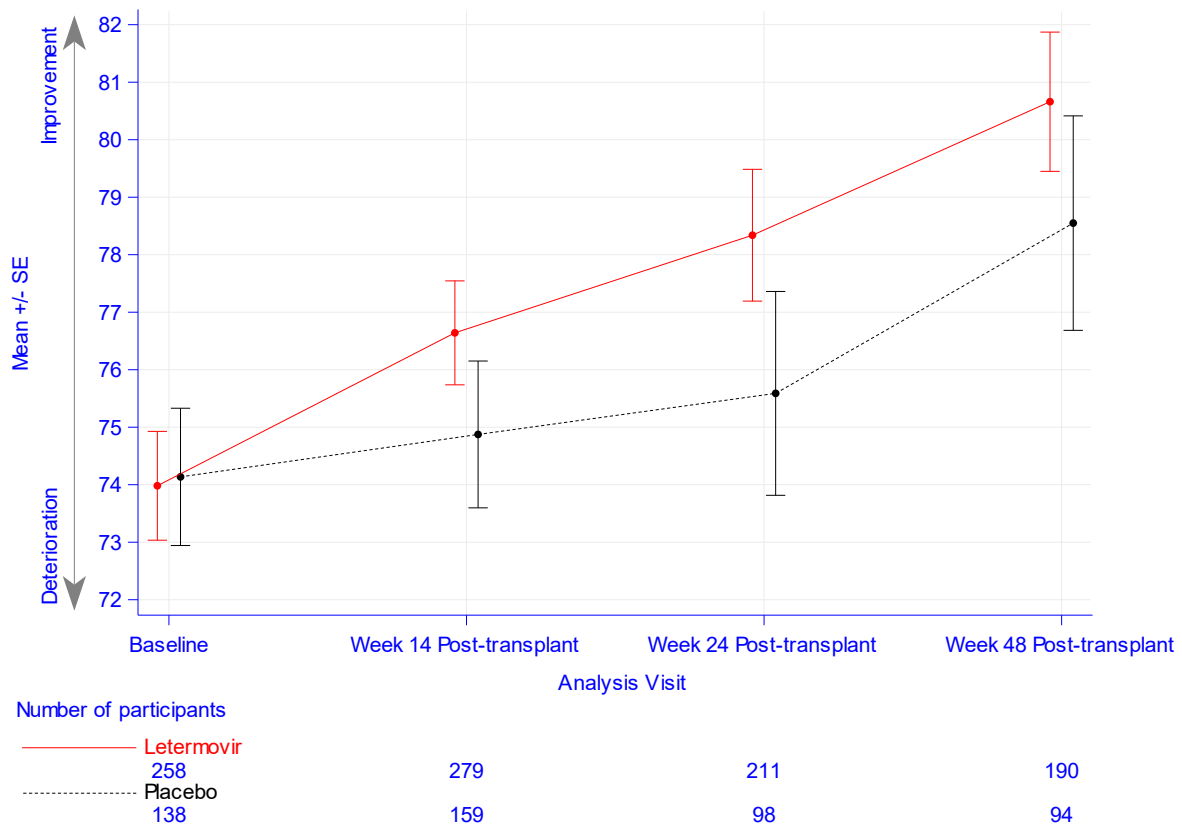
FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant; SE: Standardfehler

Aus Tabelle 4-67 und Abbildung 9 ist ersichtlich, dass sich die Werte des FACT-BMT-Gesamtscore zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten und den Patient:innen, die Placebo erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte verbessern sich kontinuierlich in beiden Behandlungsarmen, wobei die Verbesserung des Interventions-Arms numerisch durchgehend über dem des Kontroll-Arms liegt. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Tabelle 4-68: Auswertung über den Studienverlauf des FACT-G aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-G (17 Punkte)	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Baseline		
N ^c	258	138

FACT-G (17 Punkte)	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Mittelwert (SD)	74,0 (15,2)	74,1 (14,0)
Median (Q1; Q3)	75,0 (65,0; 84,0)	74,0 (66,0; 83,0)
Min, Max	30,7; 108,0	28,0; 104,0
Woche 14 nach Transplantation		
N ^c	279	159
Mittelwert (SD)	76,6 (15,1)	74,9 (16,1)
Median (Q1; Q3)	78,0 (66,8; 88,0)	74,0 (63,0; 88,7)
Min, Max	20,7; 105,0	35,0; 108,0
Woche 24 nach Transplantation		
N ^c	211	98
Mittelwert (SD)	78,3 (16,6)	75,6 (17,5)
Median (Q1; Q3)	80,0 (65,0; 93,0)	77,3 (65,0; 88,0)
Min, Max	29,0; 108,0	24,2; 107,0
Woche 48 nach Transplantation		
N ^c	190	94
Mittelwert (SD)	80,7 (16,7)	78,5 (18,1)
Median (Q1; Q3)	82,3 (69,0; 95,0)	80,3 (67,0; 93,0)
Min, Max	29,0; 108,0	15,7; 108,0
a: Database Lock Date: 28JAN2017		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24JAN2017)
FACT-G (17 Points)

Abbildung 10: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des FACT-G zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

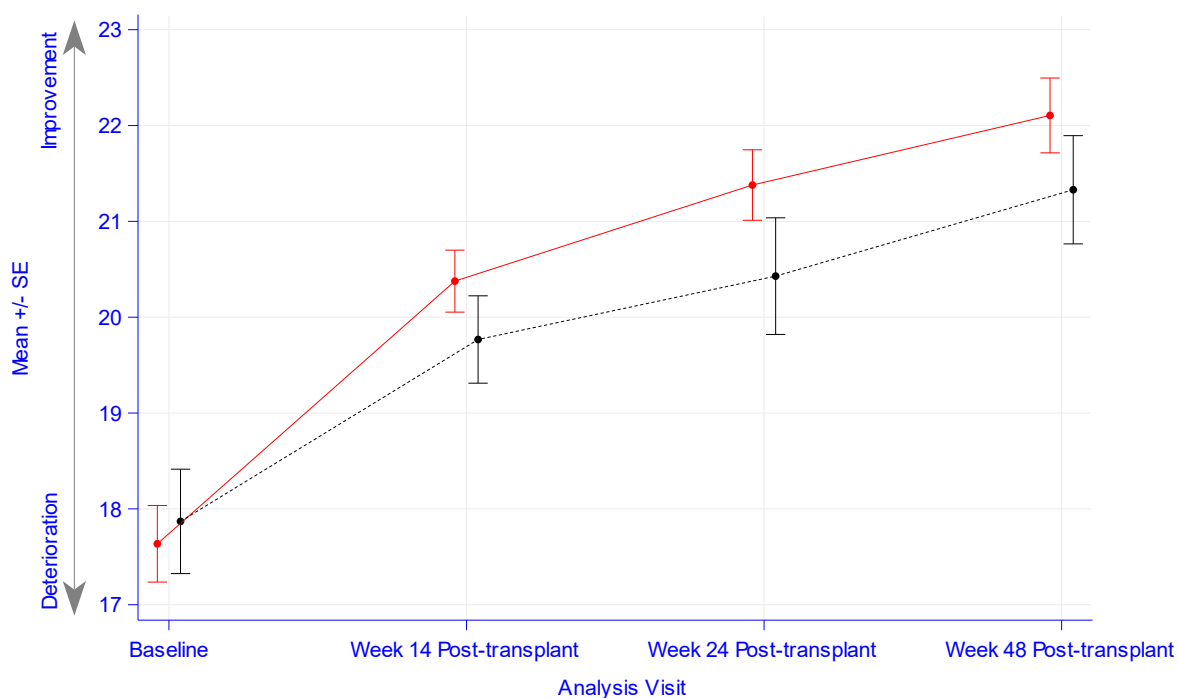
FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; SE: Standardfehler

Aus Tabelle 4-68 und Abbildung 10 ist ersichtlich, dass sich die Werte des FACT-G-Gesamtscore zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten und den Patient:innen, die Placebo erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte verbessern sich kontinuierlich in beiden Behandlungsarmen, wobei die Verbesserung des Interventions-Arms numerisch durchgehend über dem des Kontroll-Arms liegt. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Tabelle 4-69: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Körperliches Wohlbefinden des FACT-BMT aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-BMT Körperliches Wohlbefinden (5 Punkte)	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Baseline		
N ^c	258	138

FACT-BMT Körperliches Wohlbefinden (5 Punkte)	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Mittelwert (SD)	17,6 (6,4)	17,9 (6,4)
Median (Q1; Q3)	19,0 (13,0; 23,0)	19,0 (14,0; 23,0)
Min, Max	0,0; 28,0	0,0; 28,0
Woche 14 nach Transplantation		
N ^c	279	159
Mittelwert (SD)	20,4 (5,4)	19,8 (5,7)
Median (Q1; Q3)	21,0 (17,0; 25,0)	21,0 (16,0; 25,0)
Min, Max	2,0; 28,0	4,0; 28,0
Woche 24 nach Transplantation		
N ^c	211	98
Mittelwert (SD)	21,4 (5,3)	20,4 (6,0)
Median (Q1; Q3)	23,0 (18,0; 25,0)	22,0 (17,0; 25,0)
Min, Max	6,0; 28,0	4,0; 28,0
Woche 48 nach Transplantation		
N ^c	190	94
Mittelwert (SD)	22,1 (5,4)	21,3 (5,5)
Median (Q1; Q3)	24,0 (19,0; 26,0)	22,5 (18,0; 26,0)
Min, Max	5,0; 28,0	4,0; 28,0
a: Database Lock Date: 28JAN2017 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone marrow transplant; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

Group	Baseline	Week 14 Post-transplant	Week 24 Post-transplant	Week 48 Post-transplant
Letermovir	258	279	211	190
Placebo	138	159	98	94

Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24JAN2017)
FACT-BMT Physical Well-Being (5 Points)

Abbildung 11: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Körperliches Wohlbefinden des FACT-BMT zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant; SE: Standardfehler

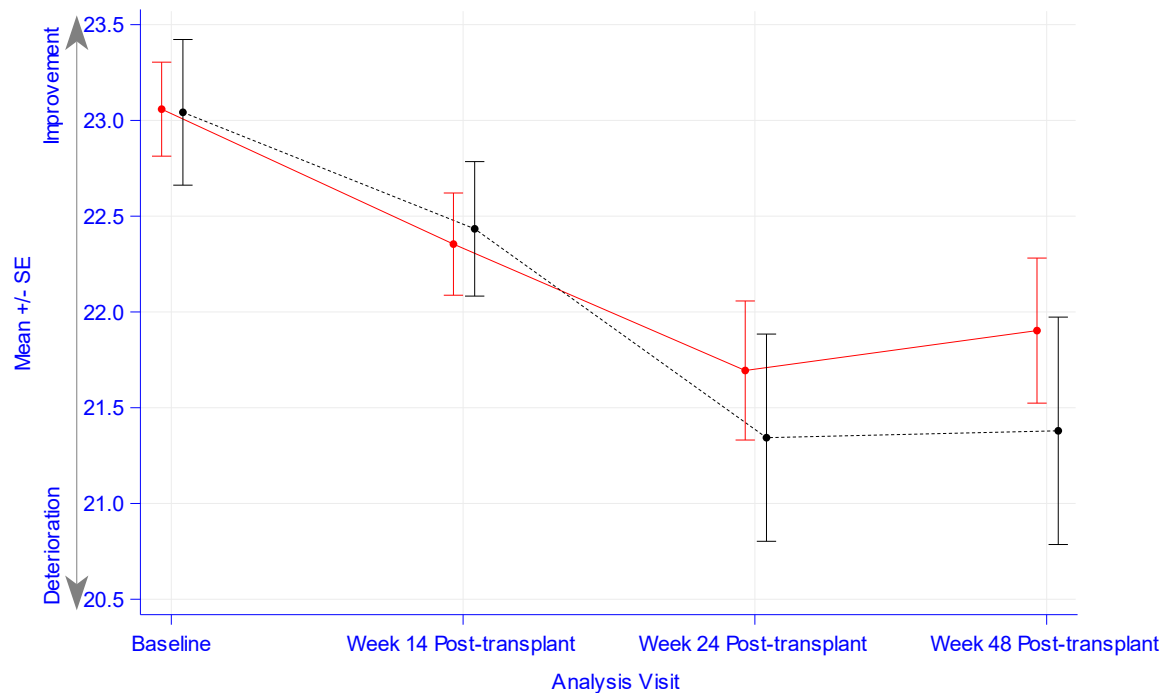
Aus Tabelle 4-69 und Abbildung 11 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Körperliches Wohlbefinden des FACT-BMT zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten, und den Patient:innen, die Placebo erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte verbessern sich kontinuierlich in beiden Behandlungsarmen, wobei die Verbesserung des Interventions-Arms numerisch durchgehend über dem des Kontroll-Arms liegt.

Tabelle 4-70: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Soziales/familiäres Wohlbefinden des FACT-BMT aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-BMT Soziales/familiäres Wohlbefinden (5 Punkte)	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Baseline		
N ^c	258	138
Mittelwert (SD)	23,1 (3,9)	23,0 (4,5)
Median (Q1; Q3)	24,0 (20,0; 26,0)	24,0 (21,0; 25,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

FACT-BMT Soziales/familiäres Wohlbefinden (5 Punkte)	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Min, Max	11,7; 28,0	1,2; 28,0
Woche 14 nach Transplantation		
N ^c	279	159
Mittelwert (SD)	22,4 (4,5)	22,4 (4,4)
Median (Q1; Q3)	23,0 (19,8; 26,0)	23,0 (20,0; 26,0)
Min, Max	7,0; 28,0	4,0; 28,0
Woche 24 nach Transplantation		
N ^c	211	98
Mittelwert (SD)	21,7 (5,3)	21,3 (5,4)
Median (Q1; Q3)	23,0 (18,0; 26,0)	22,2 (19,0; 25,0)
Min, Max	5,8; 28,0	4,0; 28,0
Woche 48 nach Transplantation		
N ^c	190	94
Mittelwert (SD)	21,9 (5,2)	21,4 (5,8)
Median (Q1; Q3)	23,0 (19,0; 26,0)	23,0 (18,7; 25,0)
Min, Max	3,5; 28,0	1,0; 28,0
a: Database Lock Date: 28JAN2017 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone marrow transplant; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Letermovir	258	279	211	190
- - - Placebo	138	159	98	94

Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24JAN2017)
FACT-BMT Social Well-Being (5 Points)

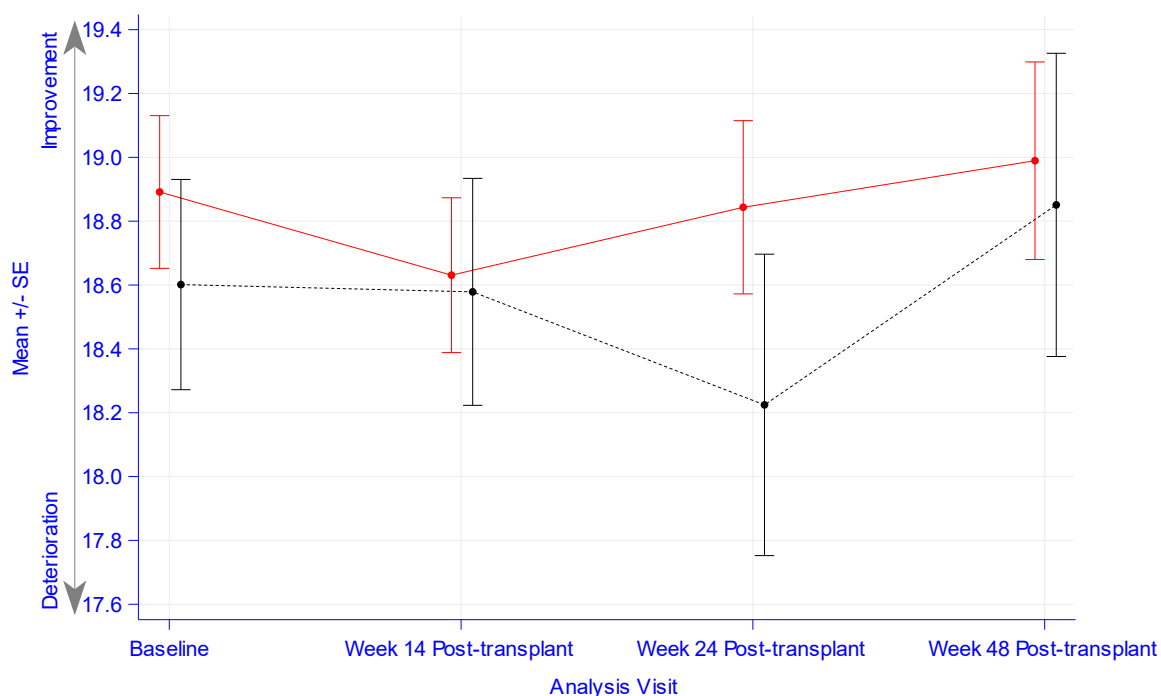
Abbildung 12: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Soziales/familiäres Wohlbefinden des FACT-BMT zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant; SE: Standardfehler

Aus Tabelle 4-70 und Abbildung 12 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Soziales/Familiäres Wohlbefinden des FACT-BMT zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten und den Patient:innen, die Placebo erhielten, kaum unterscheiden. In beiden Behandlungsarmen ist eine leichte Verschlechterung der Werte über den Studienverlauf zu beobachten. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Tabelle 4-71: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Emotionales Wohlbefinden des FACT-BMT aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-BMT Emotionales Wohlbefinden (4 Punkte)	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Baseline		
N ^c	258	138

FACT-BMT Emotionales Wohlbefinden (4 Punkte)	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Mittelwert (SD)	18,9 (3,8)	18,6 (3,9)
Median (Q1; Q3)	19,0 (17,0; 22,0)	19,0 (16,0; 22,0)
Min, Max	6,0; 24,0	4,0; 24,0
Woche 14 nach Transplantation		
N ^c	279	159
Mittelwert (SD)	18,6 (4,1)	18,6 (4,5)
Median (Q1; Q3)	19,0 (16,0; 22,0)	19,0 (16,0; 22,0)
Min, Max	0,0; 24,0	2,0; 24,0
Woche 24 nach Transplantation		
N ^c	211	98
Mittelwert (SD)	18,8 (3,9)	18,2 (4,7)
Median (Q1; Q3)	19,0 (16,0; 22,0)	19,0 (16,0; 21,0)
Min, Max	7,0; 24,0	6,0; 24,0
Woche 48 nach Transplantation		
N ^c	190	94
Mittelwert (SD)	19,0 (4,3)	18,9 (4,6)
Median (Q1; Q3)	20,0 (17,0; 22,0)	20,0 (15,0; 23,0)
Min, Max	4,0; 24,0	6,0; 24,0
a: Database Lock Date: 28JAN2017 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone marrow transplant; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

Group	Baseline	Week 14 Post-transplant	Week 24 Post-transplant	Week 48 Post-transplant
Letermovir	258	279	211	190
Placebo	138	159	98	94

Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24JAN2017)
FACT-BMT Emotional Well-Being (4 Points)

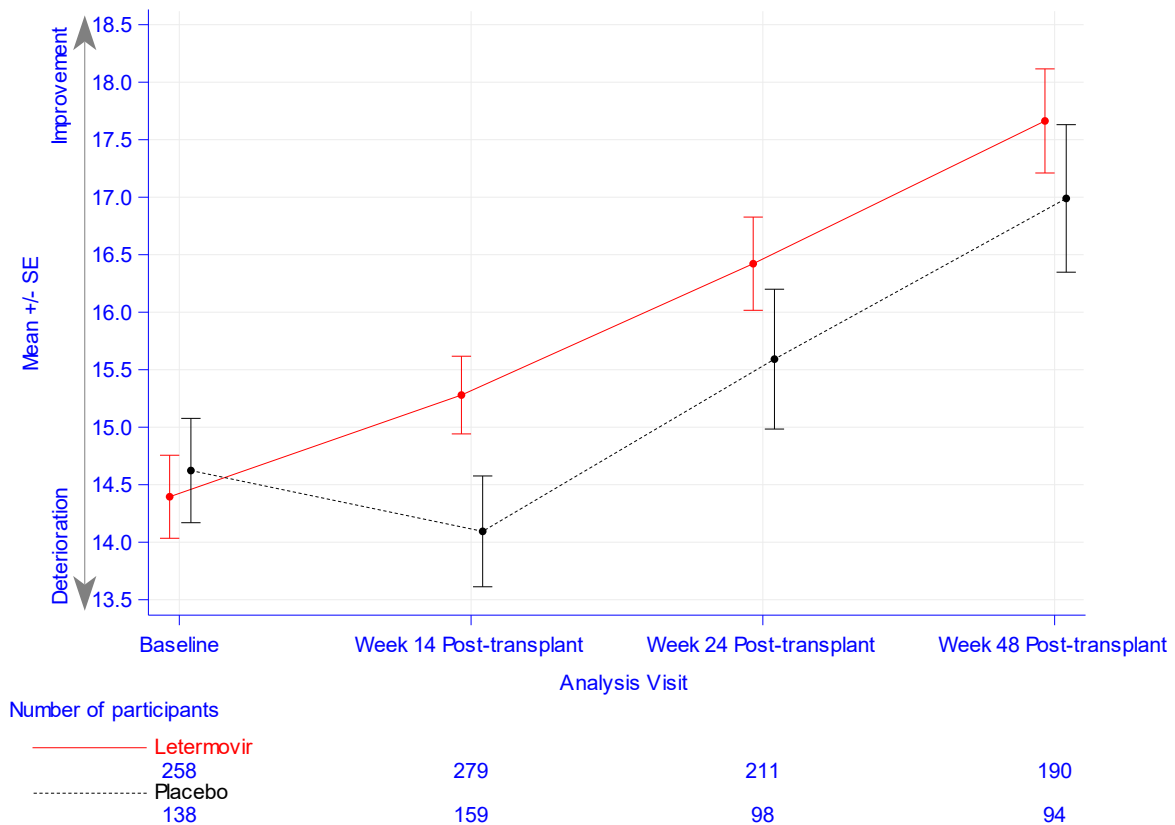
Abbildung 13: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Emotionales Wohlbefinden des FACT-BMT zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant; SE: Standardfehler

Aus Tabelle 4-71 und Abbildung 13 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Emotionales Wohlbefinden des FACT-BMT in beiden Behandlungsarmen zu Beginn leicht verschlechtern und sich dann im weiteren Studienverlauf wieder verbessern. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Tabelle 4-72: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Funktionales Wohlbefinden des FACT-BMT aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-BMT Funktionales Wohlbefinden (5 Punkte)	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Baseline		
N ^c	258	138
Mittelwert (SD)	14,4 (5,8)	14,6 (5,3)
Median (Q1; Q3)	14,0 (10,0; 18,0)	14,0 (11,0; 18,0)
Min, Max	2,0; 28,0	3,0; 28,0

FACT-BMT Funktionales Wohlbefinden (5 Punkte)	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Woche 14 nach Transplantation		
N ^c	279	159
Mittelwert (SD)	15,3 (5,6)	14,1 (6,1)
Median (Q1; Q3)	15,0 (12,0; 19,0)	14,0 (9,0; 19,0)
Min, Max	0,0; 28,0	2,0; 28,0
Woche 24 nach Transplantation		
N ^c	211	98
Mittelwert (SD)	16,4 (5,9)	15,6 (6,0)
Median (Q1; Q3)	17,0 (12,0; 21,0)	17,0 (11,0; 19,0)
Min, Max	1,0; 28,0	2,0; 28,0
Woche 48 nach Transplantation		
N ^c	190	94
Mittelwert (SD)	17,7 (6,2)	17,0 (6,2)
Median (Q1; Q3)	18,0 (14,0; 23,0)	18,0 (12,0; 22,0)
Min, Max	1,0; 28,0	1,0; 28,0
a: Database Lock Date: 28JAN2017 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone marrow transplant; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



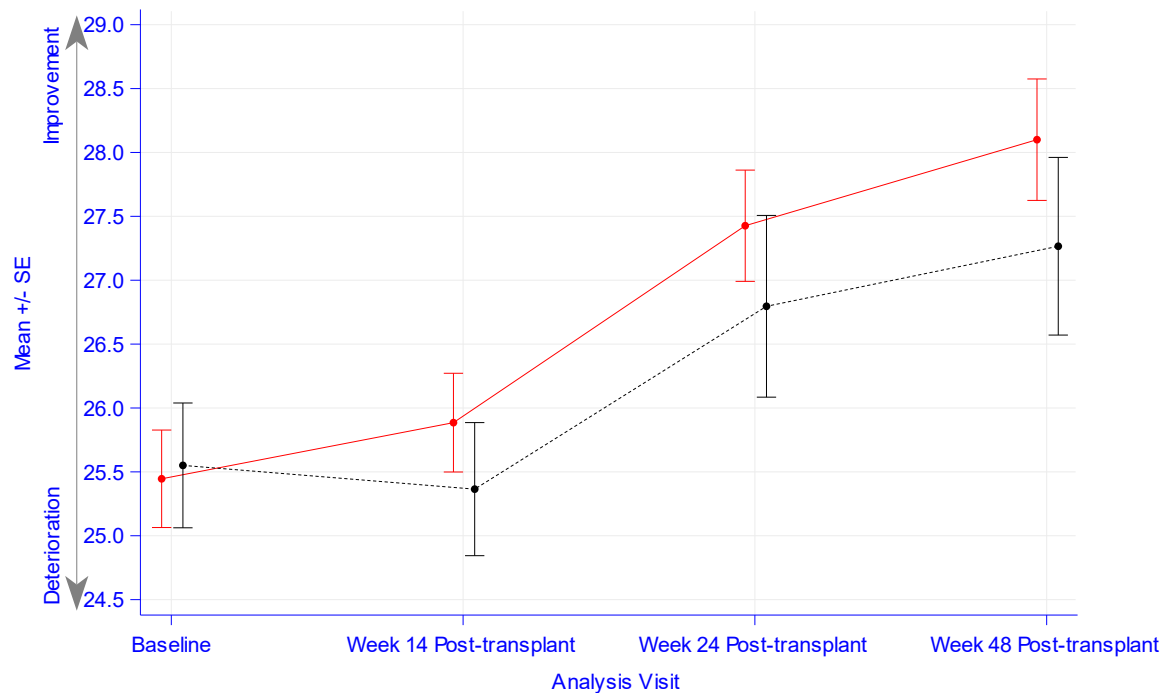
Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24JAN2017)
FACT-BMT Functional Well-Being (5 Points)

Abbildung 14: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Funktionales Wohlbefinden des FACT-BMT zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant; SE: Standardfehler

Aus Tabelle 4-72 und Abbildung 14 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Funktionales Wohlbefinden des FACT-BMT zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten und den Patient:innen, die Placebo erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte verbessern sich im Interventions-Arm kontinuierlich und liegen numerisch durchgehend über den Werten des Kontroll-Arms. Im Kontroll-Arm verschlechtern sich zu Beginn die Werte, sodass es zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 14 nach Transplantation zu einer stärkeren Abweichung kommt. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Tabelle 4-73: Auswertung über den Studienverlauf des BMTS (spezifische Aspekte für Patient:innen einer Stammzelltransplantation) aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BMTS (8 Punkte)	Studie: MK-8228-001 ^a	
	Letermovir N ^b = 325	Placebo N ^b = 170
Baseline		
N ^c	258	138
Mittelwert (SD)	25,4 (6,1)	25,6 (5,7)
Median (Q1; Q3)	25,0 (21,0; 30,0)	25,0 (21,0; 30,0)
Min, Max	12,0; 39,0	11,0; 39,0
Woche 14 nach Transplantation		
N ^c	279	159
Mittelwert (SD)	25,9 (6,5)	25,4 (6,6)
Median (Q1; Q3)	26,0 (21,0; 31,0)	25,0 (21,0; 31,0)
Min, Max	6,0; 39,0	8,0; 39,0
Woche 24 nach Transplantation		
N ^c	211	98
Mittelwert (SD)	27,4 (6,3)	26,8 (7,0)
Median (Q1; Q3)	28,0 (23,0; 33,0)	27,0 (22,0; 32,0)
Min, Max	13,0; 43,0	4,0; 39,0
Woche 48 nach Transplantation		
N ^c	190	94
Mittelwert (SD)	28,1 (6,6)	27,3 (6,7)
Median (Q1; Q3)	29,0 (24,0; 33,0)	27,5 (23,0; 32,0)
Min, Max	9,0; 42,0	6,0; 39,0
a: Database Lock Date: 28JAN2017 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone marrow transplant; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

Group	Baseline	Week 14 Post-transplant	Week 24 Post-transplant	Week 48 Post-transplant
Letermovir	258	279	211	190
Placebo	138	159	98	94

Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24JAN2017)
BMTS (8 Points)

Abbildung 15: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des BMTS (spezifische Aspekte für Patient:innen einer Stammzelltransplantation) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel BMTS: Bone Marrow Transplant Stem Cells; SE: Standardfehler

Aus Tabelle 4-73 und Abbildung 15 ist ersichtlich, dass sich die Werte des spezifischen BMTS zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten, und den Patient:innen, die Placebo erhielten, leicht unterscheiden. Die Werte verbessern sich kontinuierlich in beiden Behandlungsarmen, wobei die Verbesserung des Interventions-Arms numerisch durchgehend über dem des Kontroll-Arms liegt. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT**4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT**

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse • Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <p><i>Hauptanalysen</i></p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei Patient:innen, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert, als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation, bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung der Patient:innen oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist eine Krebserkrankung • Es ist mit einer Überdosis verbunden • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schweres unerwünschtes Ereignis ist definiert als die Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit und die Unfähigkeit zur Verrichtung gewöhnlicher Tätigkeiten.</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p><u>Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines therapiebedingten unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten therapiebedingten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis ist definiert, wenn die Prüfer:innen das unerwünschte Ereignis als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachten.</p> <p><u>Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist definiert, wenn die Prüfer:innen das unerwünschte Ereignis als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachten.</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden zwei Wochen nach Behandlungsende (16 Wochen nach Transplantation), oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, oder dem Analysezeitpunkt, oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen werden die unerwünschten Ereignisse betrachtet, die zu Woche 16 nach Transplantation aufgetreten sind. Der Endpunkt Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wird zusätzlich bis Woche 48 nach Transplantation dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des letztverfügbaren Analysezeitpunkts.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 19.1 kodiert.</p> <p>Ergänzend zu den Hauptanalysen werden die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse, die die Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und/oder fungale Infektionen ausschließen, im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zur oben genannten Operationalisierung durchgeführt, die auf Grundlage der FAS-Population basiert (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Für die Auswertung wird der Analysezeitpunkt zu Woche 16 nach Transplantation verwendet.</p>

Studie	Operationalisierung
APaT: All-Participants-as-Treated; CMV: Cytomegalievirus; FAS: Full-Analysis-Set; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-8228-001						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie MK-8228-001 weicht die APaT-Population nur geringfügig von der ITT-Population ab, (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; APaT-Population: Letermovir-Arm = 373, Placebo-Arm = 192). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. APaT: All-Participants-as-Treated; ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie:	MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo		
		Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Unerwünschte Ereignisse	373	365 (97,9)	0,4 [-; -]	192	192 (100,0)	0,6 [0,4; 0,6]	1,05 [0,88; 1,26]	0,565
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	373	166 (44,5)	15,3 [13,0; 15,6]	192	92 (47,9)	10,0 [7,0; -]	0,81 [0,63; 1,05]	0,110
Schwere unerwünschte Ereignisse	373	160 (42,9)	15,3 [13,6; 15,6]	192	85 (44,3)	12,9 [8,3; -]	0,86 [0,66; 1,12]	0,249
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	373	73 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	192	99 (51,6)	10,9 [6,9; -]	0,33 [0,24; 0,45]	< 0,001
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	373	63 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	192	25 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,77; 1,94]	0,398
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Woche 48)	373	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	192	3 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,10; 2,51]	0,404

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie MK-8228-001 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,05 [0,88; 1,26]; $p = 0,565$) zwischen Letermovir und Placebo. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Letermovir behandelt wurden, bei 0,4 Wochen und bei Patient:innen, die Placebo erhalten haben, bei 0,6 Wochen (Tabelle 4-76 und Abbildung 16).

Die Darstellung der Unerwünschten Ereignisse gesamt erfolgt ergänzend und wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

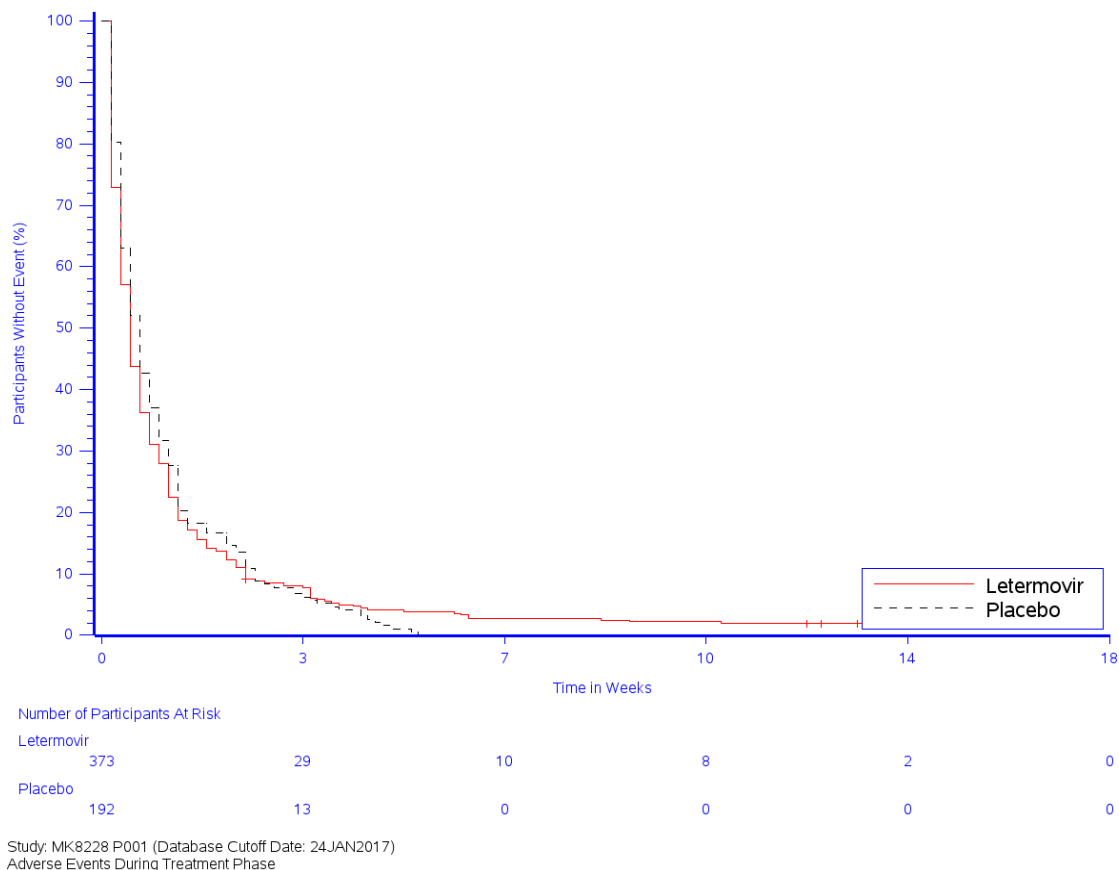


Abbildung 16: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie MK-8228-001

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie MK.8228-001 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,63; 1,05]; $p = 0,110$) zwischen Letermovir und Placebo. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Letermovir behandelt wurden, bei 15,3 Wochen und bei Patient:innen, die Placebo erhalten haben, bei 10 Wochen (Tabelle 4-76 und Abbildung 17).

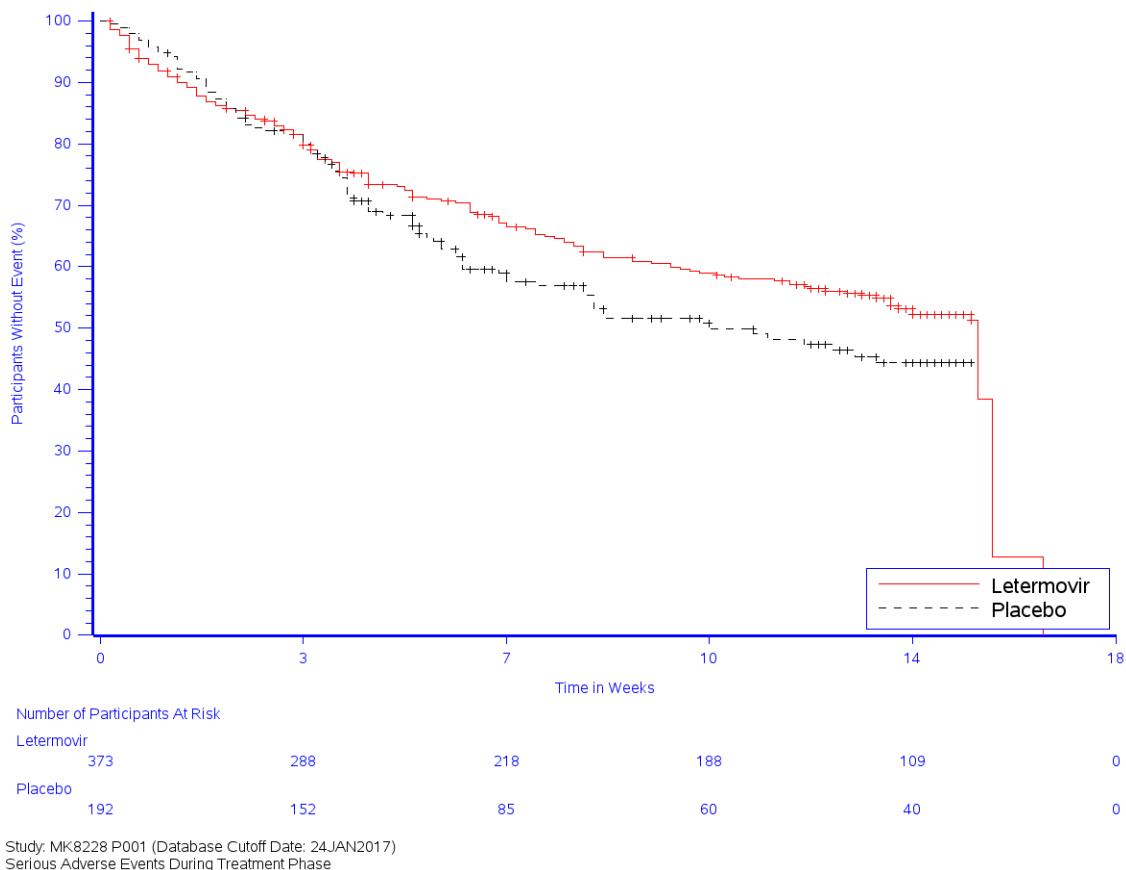


Abbildung 17: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie MK-8228-001

Schwere unerwünschte Ereignisse

In der Studie MK-8228-001 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,66; 1,12]; $p = 0,249$) zwischen Letermovir und Placebo. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Letermovir behandelt wurden, bei 15,3 Wochen und bei Patient:innen, die Placebo erhalten haben, bei 12,9 Wochen (Tabelle 4-76 und Abbildung 18).

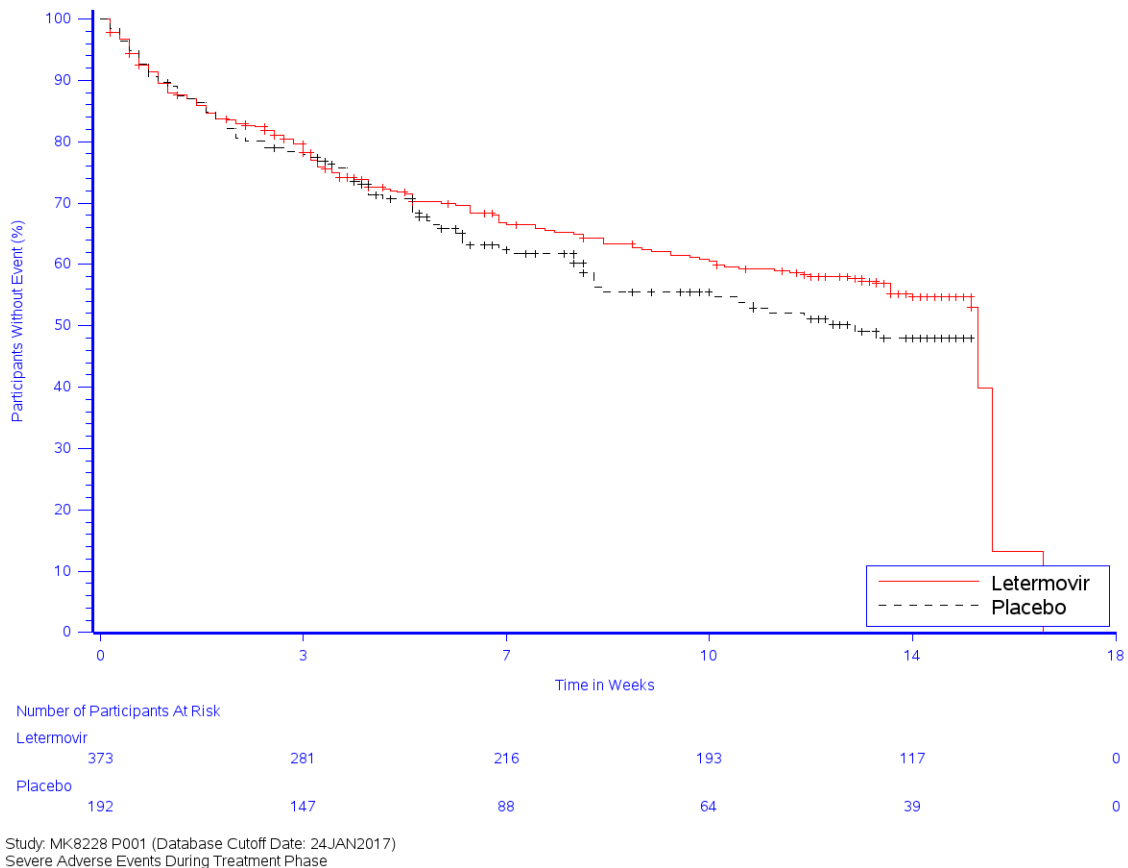
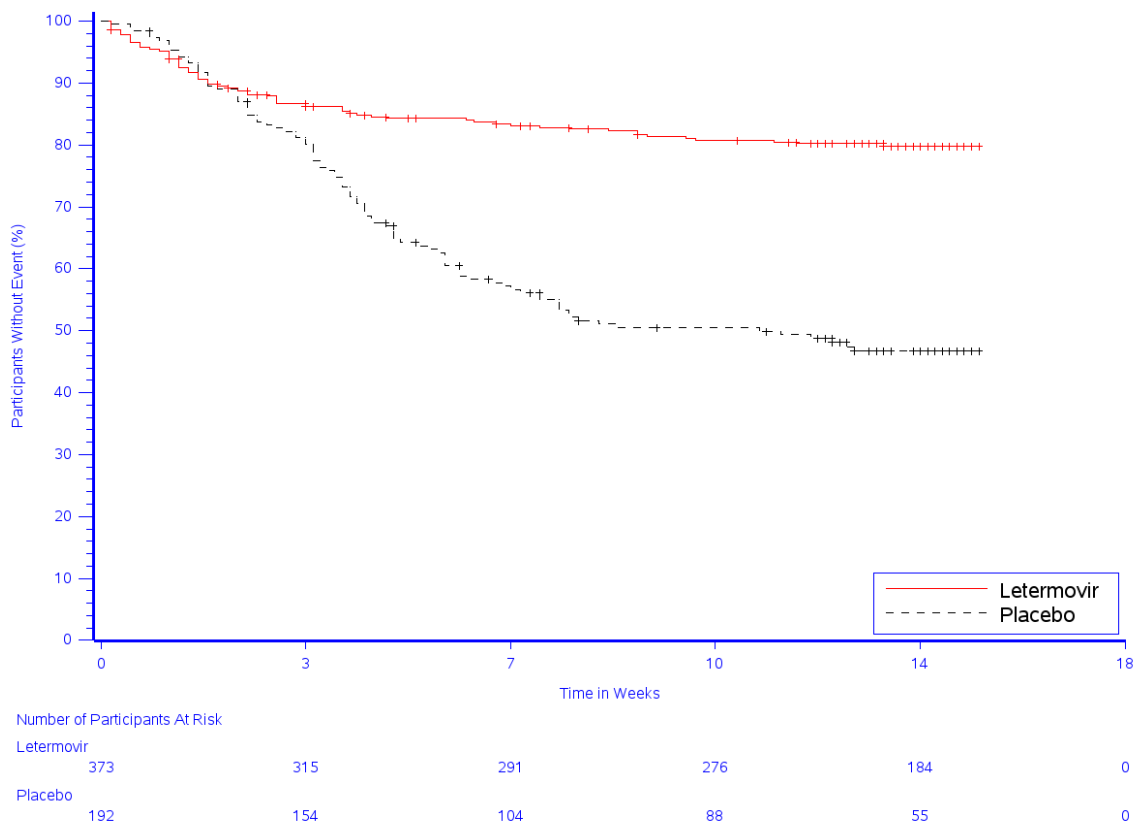


Abbildung 18: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse der Studie MK-8228-001

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie MK-8228-001 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letemovir gegenüber Placebo (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,24; 0,45]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde bei Patient:innen, die mit Letemovir behandelt wurden, nicht erreicht und bei Patient:innen, die Placebo erhalten haben, bei 10,9 Wochen (Tabelle 4-76 und Abbildung 19).



Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24.JAN2017)
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation During Treatment Phase

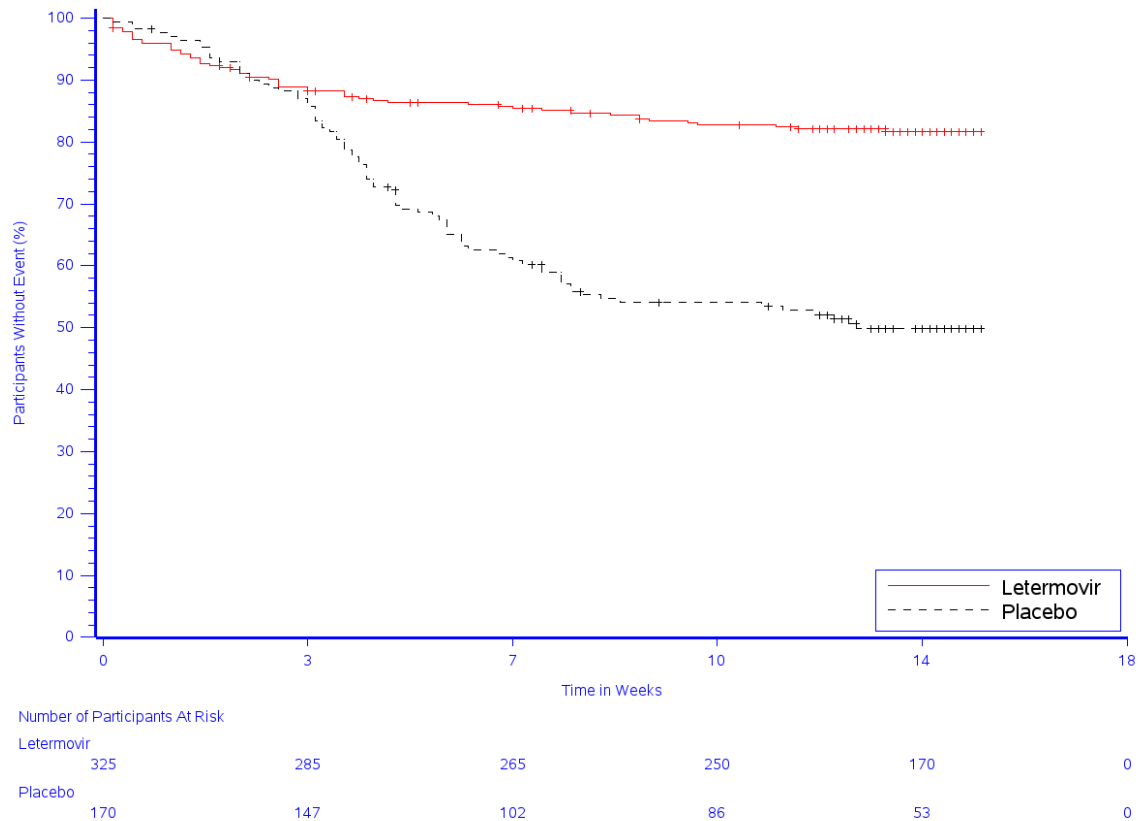
Abbildung 19: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie MK-8228-001

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse auf Basis der FAS-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	N ^b			N ^b				
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	325	58 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	170	83 (48,8)	12,7 [7,7; -]	0,32 [0,23; 0,45]	< 0,001

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall

Die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse auf Basis der FAS-Population bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse (APaT-Population) und zeigt zu Woche 16 nach Transplantation einen statistisch signifikanten Vorteil von Letermovir im Vergleich zu Placebo (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,23; 0,45]; p < 0,001) (Tabelle 4-77 und Abbildung 20).



Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24.JAN2017)
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation During Treatment Phase

Abbildung 20: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse auf Basis der FAS-Population der Studie MK-8228-001

FAS: Full-Analysis-Set

Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse

In der Studie MK-8228-001 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines therapiebedingten unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,22 [0,77; 1,94]; $p = 0,398$) zwischen Letermovir und Placebo. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patient:innen, die mit Letermovir behandelt wurden, als auch bei Patient:innen, die mit Placebo behandelt wurden, nicht erreicht (Tabelle 4-76 und Abbildung 21).

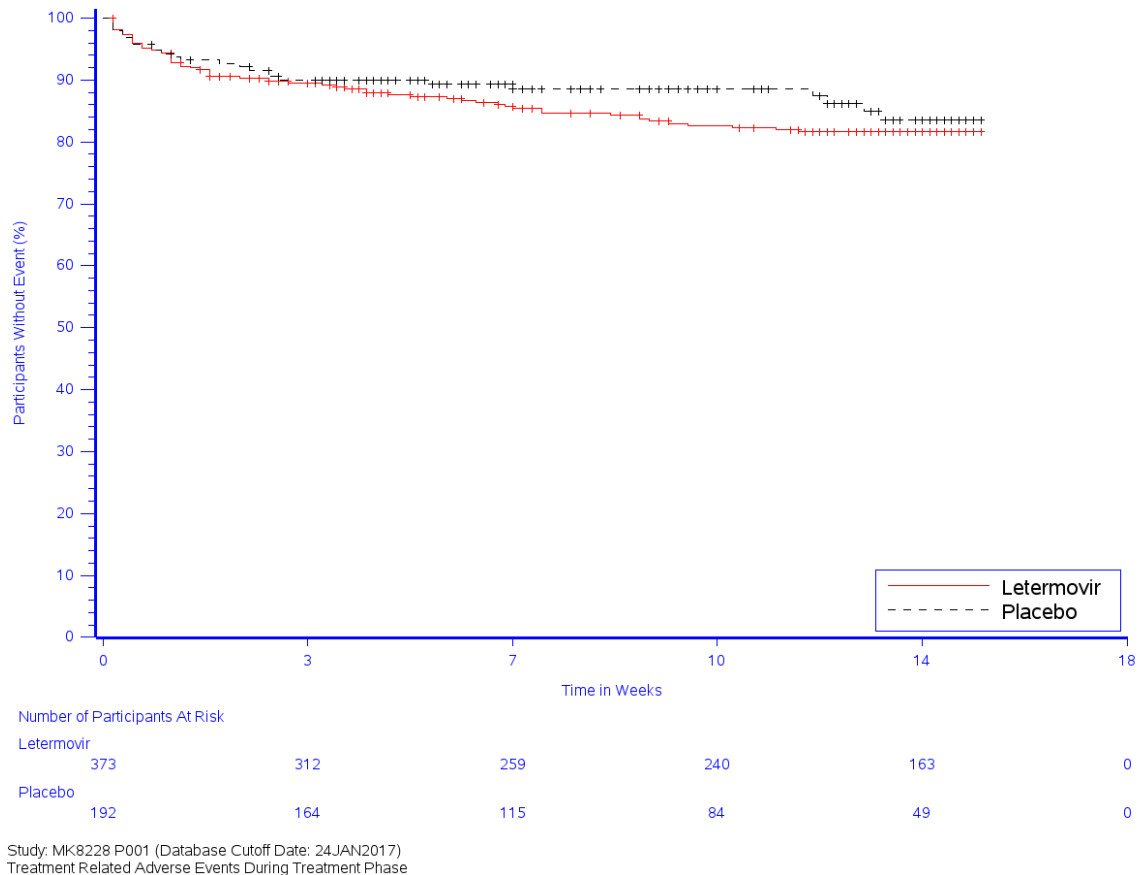


Abbildung 21: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse der Studie MK-8228-001

Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie MK-8228-001 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,10; 2,51]; $p = 0,404$) zwischen Letermovir und Placebo. Der Endpunkt wurde bis 48 Wochen nach Transplantation ausgewertet. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patient:innen, die mit Letermovir behandelt wurden, als auch bei Patient:innen, die mit Placebo behandelt wurden, nicht erreicht (Tabelle 4-76 und Abbildung 22).



Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24.JAN2017)
Treatment Related Serious Adverse Events (Week 48) During Treatment Phase

Abbildung 22: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie MK-8228-001

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – RCT

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-74 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt.</p> <p>Für die Auswertungen werden die unerwünschten Ereignisse betrachtet, die zu Woche 16 nach Transplantation aufgetreten sind.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 19.1 kodiert.</p> <p>Ergänzend zu den Hauptanalysen werden die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), die die Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und/oder fungale Infektionen ausschließen, im Anhang 4-G dargestellt.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-8228-001						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie MK-8228-001 weicht die APaT-Population nur geringfügig von der ITT-Population ab, (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; APaT-Population: Letermovir-Arm = 373, Placebo-Arm = 192). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. APaT: All-Participants-as-Treated; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Terms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ergänzend dargestellt. Die Systematik zur Darstellung des Endpunkts im Dossier richtet sich nach dem in Tabelle 4-5 beschriebenen Vorgehen.

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir (N ^b =373)		Placebo (N ^b =192)		Letermovir vs. Placebo		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Tagen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Tagen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	101 (27,08)	Nicht erreicht [-; -]	52 (27,08)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,66; 1,29]	0,634	0,976
Anaemie	25 (6,70)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,21)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,58; 2,53]	0,606	n.s.
Febrile Neutropenie	33 (8,85)	Nicht erreicht [-; -]	18 (9,38)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,51; 1,63]	0,761	n.s.
Leukopenie	12 (3,22)	107,00 [-; -]	7 (3,65)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,27; 1,81]	0,463	n.s.
Neutropenie	16 (4,29)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,21)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,33; 1,63]	0,456	n.s.
Thrombozytopenie	27 (7,24)	Nicht erreicht [-; -]	12 (6,25)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,54; 2,11]	0,855	n.s.
Herzerkrankungen	49 (13,14)	Nicht erreicht [-; -]	13 (6,77)	Nicht erreicht [-; -]	1,79 [0,97; 3,31]	0,062	0,639
Vorhofflimmern	13 (3,49)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,04)	Nicht erreicht [-; -]	2,77 [0,62; 12,34]	0,181	n.s.
Tachykardie	17 (4,56)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,08)	Nicht erreicht [-; -]	2,01 [0,67; 5,97]	0,211	n.s.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17 (4,56)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,56)	Nicht erreicht [-; -]	2,64 [0,77; 9,03]	0,122	0,639
Augenerkrankungen	65 (17,43)	Nicht erreicht [-; -]	33 (17,19)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,64; 1,47]	0,881	0,976
trockenes Auge	21 (5,63)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,21)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,48; 2,16]	0,967	n.s.
Sehen verschwommen	11 (2,95)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,52)	Nicht erreicht [-; -]	4,92 [0,63; 38,22]	0,128	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	268 (71,85)	17,00 [12,00; 24,00]	132 (68,75)	16,00 [12,00; 25,00]	1,01 [0,82; 1,25]	0,895	0,976
Abdominalschmerz	45 (12,06)	Nicht erreicht [-; -]	18 (9,38)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,70; 2,08]	0,505	n.s.
Schmerzen Oberbauch	18 (4,83)	Nicht erreicht [-; -]	17 (8,85)	113,00 [-; -]	0,53 [0,27; 1,05]	0,067	n.s.
Verstopfung	29 (7,77)	Nicht erreicht [-; -]	20 (10,42)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,39; 1,21]	0,196	n.s.

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir (N ^b =373)		Placebo (N ^b =192)		Letermovir vs. Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Tagen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Tagen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Diarrhoe	102 (27,35)	116,00 [-; -]	49 (25,52)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,71; 1,40]	0,971	n.s.
Mundtrockenheit	20 (5,36)	Nicht erreicht [-; -]	6 (3,13)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [0,67; 4,15]	0,274	n.s.
Dyspepsie	21 (5,63)	Nicht erreicht [-; -]	7 (3,65)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [0,60; 3,31]	0,438	n.s.
Haemorrhoiden	18 (4,83)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,08)	Nicht erreicht [-; -]	2,27 [0,77; 6,72]	0,137	n.s.
Übelkeit	103 (27,61)	Nicht erreicht [-; -]	47 (24,48)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,77; 1,54]	0,625	n.s.
Stomatitis	24 (6,43)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,21)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,57; 2,50]	0,637	n.s.
Erbrechen	74 (19,84)	Nicht erreicht [-; -]	28 (14,58)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,84; 2,00]	0,245	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	216 (57,91)	44,00 [32,00; 58,00]	102 (53,13)	42,00 [26,00; 92,00]	1,04 [0,82; 1,32]	0,752	0,976
Asthenie	26 (6,97)	Nicht erreicht [-; -]	7 (3,65)	Nicht erreicht [-; -]	1,84 [0,80; 4,25]	0,151	n.s.
Brustkorbschmerz	18 (4,83)	107,00 [-; -]	6 (3,13)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,49; 3,19]	0,637	n.s.
Schüttelfrost	15 (4,02)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,08)	Nicht erreicht [-; -]	1,81 [0,60; 5,48]	0,291	n.s.
Erschöpfung	53 (14,21)	Nicht erreicht [-; -]	22 (11,46)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,71; 1,91]	0,552	n.s.
Schleimhautentzündung	46 (12,33)	Nicht erreicht [-; -]	24 (12,50)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,60; 1,60]	0,928	n.s.
Oedem	13 (3,49)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,04)	Nicht erreicht [-; -]	3,07 [0,69; 13,64]	0,140	n.s.
Oedem peripher	57 (15,28)	Nicht erreicht [-; -]	19 (9,90)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,83; 2,35]	0,210	n.s.
Fieber	81 (21,72)	107,00 [-; -]	45 (23,44)	112,00 [-; -]	0,87 [0,61; 1,26]	0,476	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	22 (5,90)	Nicht erreicht [-; -]	15 (7,81)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,37; 1,38]	0,315	0,880
Leberfunktion anomal	11 (2,95)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,08)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,45; 4,44]	0,553	n.s.
Erkrankungen des Immunsystems	156 (41,82)	Nicht erreicht [84,00; -]	80 (41,67)	107,00 [55,00; -]	0,87 [0,67; 1,15]	0,330	0,880
Graft versus Host Syndrom	149 (39,95)	Nicht erreicht [96,00; -]	74 (38,54)	Nicht erreicht [74,00; -]	0,90 [0,68; 1,19]	0,474	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	241 (64,61)	43,00 [32,00; 50,00]	138 (71,88)	27,00 [23,00; 36,00]	0,83 [0,68; 1,03]	0,090	0,639
Bakteraemie	20 (5,36)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,08)	Nicht erreicht [-; -]	2,31 [0,79; 6,77]	0,128	0,452
Candida-Infektion	11 (2,95)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,08)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,40; 3,95]	0,699	0,838
Cytomegalievirus-	30	Nicht erreicht	88	Nicht erreicht	0,15	< 0,001	< 0,001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir (N ^b =373)		Placebo (N ^b =192)		Letermovir vs. Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Tagen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Tagen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Infektion	(8,04)	[-; -]	(45,83)	[54,00; -]	[0,10; 0,22]		
Epstein-Barr-Virusinfektion	14 (3,75)	Nicht erreicht [-; -]	6 (3,13)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,42; 2,88]	0,842	0,919
Follikulitis	13 (3,49)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,08)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,50; 4,74]	0,450	0,771
Nasopharyngitis	15 (4,02)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,08)	Nicht erreicht [-; -]	1,59 [0,53; 4,83]	0,409	0,771
orale Candidose	12 (3,22)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,04)	Nicht erreicht [-; -]	2,84 [0,63; 12,72]	0,172	0,452
Pneumonie	20 (5,36)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,60)	Nicht erreicht [-; -]	1,93 [0,72; 5,16]	0,188	0,452
Sepsis	11 (2,95)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,60)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,34; 2,88]	0,996	0,996
Infektion der oberen Atemwege	11 (2,95)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,56)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,39; 5,06]	0,603	0,838
Harnwegsinfektion	16 (4,29)	Nicht erreicht [-; -]	6 (3,13)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,48; 3,18]	0,652	0,838
Viraemie	11 (2,95)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,73)	Nicht erreicht [-; -]	0,46 [0,20; 1,06]	0,069	0,412
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	41 (10,99)	Nicht erreicht [-; -]	28 (14,58)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,42; 1,10]	0,117	0,639
Untersuchungen	138 (37,00)	117,00 [-; -]	62 (32,29)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,83; 1,51]	0,461	0,880
Alaninaminotransferase erhoeht	24 (6,43)	Nicht erreicht [-; -]	16 (8,33)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,39; 1,40]	0,353	n.s.
Aspartataminotransferase erhoeht	19 (5,09)	Nicht erreicht [-; -]	13 (6,77)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,36; 1,47]	0,377	n.s.
Kreatinin im Blut erhoeht	38 (10,19)	Nicht erreicht [-; -]	13 (6,77)	Nicht erreicht [-; -]	1,46 [0,78; 2,75]	0,237	n.s.
C-reaktives Protein erhoeht	11 (2,95)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,52)	Nicht erreicht [-; -]	5,12 [0,66; 39,75]	0,119	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	11 (2,95)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,60)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,38; 3,13]	0,876	n.s.
Gewicht erniedrigt	15 (4,02)	Nicht erreicht [-; -]	7 (3,65)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,43; 2,59]	0,907	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	136 (36,46)	Nicht erreicht [-; -]	66 (34,38)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,74; 1,33]	0,947	0,976
Appetit vermindert	42 (11,26)	Nicht erreicht [-; -]	25 (13,02)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,46; 1,25]	0,283	n.s.
Hyperglykaemie	25 (6,70)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,21)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,54; 2,37]	0,732	n.s.
Hyperkaliaemie	27 (7,24)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,60)	Nicht erreicht [-; -]	2,52 [0,97; 6,55]	0,058	n.s.
Hypokaliaemie	22 (5,90)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,73)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,48; 2,05]	0,981	n.s.
Hypomagnesiaemie	23 (6,17)	Nicht erreicht [-; -]	14 (7,29)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,43; 1,63]	0,606	n.s.

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir (N ^b =373)		Placebo (N ^b =192)		Letermovir vs. Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Tagen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Tagen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Hyponatramie	21 (5,63)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,21)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,49; 2,20]	0,931	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	127 (34,05)	Nicht erreicht [-; -]	60 (31,25)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,73; 1,34]	0,931	0,976
Arthralgie	28 (7,51)	107,00 [107,00; -]	12 (6,25)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,49; 1,94]	0,945	n.s.
Rueckenschmerzen	24 (6,43)	Nicht erreicht [-; -]	14 (7,29)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,42; 1,57]	0,530	n.s.
Knochenschmerzen	14 (3,75)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,60)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,50; 3,85]	0,533	n.s.
Muskelspasmen	12 (3,22)	Nicht erreicht [-; -]	8 (4,17)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,25; 1,54]	0,307	n.s.
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	15 (4,02)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,56)	Nicht erreicht [-; -]	2,40 [0,69; 8,31]	0,166	n.s.
Myalgie	20 (5,36)	108,00 [-; -]	3 (1,56)	Nicht erreicht [-; -]	2,88 [0,85; 9,75]	0,089	n.s.
Schmerz in einer Extremität	20 (5,36)	Nicht erreicht [-; -]	12 (6,25)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,37; 1,56]	0,453	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	39 (10,46)	107,00 [-; -]	18 (9,38)	112,00 [-; -]	0,95 [0,54; 1,69]	0,872	0,976
Rezidiv einer akuten myeloischen Leukaemie	11 (2,95)	Nicht erreicht [-; -]	8 (4,17)	112,00 [-; -]	0,60 [0,23; 1,56]	0,297	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	139 (37,27)	Nicht erreicht [-; -]	66 (34,38)	Nicht erreicht [102,00; -]	1,03 [0,77; 1,39]	0,830	0,976
Schwindelgefuehl	25 (6,70)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,73)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,50; 2,08]	0,958	n.s.
Geschmacksstoerung	18 (4,83)	Nicht erreicht [-; -]	9 (4,69)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,43; 2,16]	0,940	n.s.
Kopfschmerzen	54 (14,48)	Nicht erreicht [-; -]	19 (9,90)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,81; 2,30]	0,245	n.s.
Tremor	28 (7,51)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,21)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,62; 2,62]	0,514	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	76 (20,38)	Nicht erreicht [-; -]	31 (16,15)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,79; 1,82]	0,403	0,880
Angst	20 (5,36)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,60)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [0,73; 5,21]	0,182	n.s.
Schlaflosigkeit	33 (8,85)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,73)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [0,77; 3,01]	0,230	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Hamwege	85 (22,79)	Nicht erreicht [-; -]	48 (25,00)	112,00 [-; -]	0,87 [0,61; 1,24]	0,443	0,880
akute NierenschaeDIGung	36 (9,65)	Nicht erreicht [-; -]	25 (13,02)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,41; 1,14]	0,148	n.s.
Dysurie	15 (4,02)	Nicht erreicht [-; -]	9 (4,69)	112,00 [-; -]	0,91 [0,39; 2,15]	0,830	n.s.

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir (N ^b =373)		Placebo (N ^b =192)		Letermovir vs. Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Tagen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Tagen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Haematurie	11 (2,95)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,60)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,35; 2,89]	> 0,999	n.s.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	31 (8,31)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,73)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,66; 2,64]	0,428	0,880
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	151 (40,48)	Nicht erreicht [93,00; -]	74 (38,54)	Nicht erreicht [96,00; -]	1,00 [0,76; 1,33]	0,976	0,976
Husten	53 (14,21)	Nicht erreicht [-; -]	20 (10,42)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,74; 2,07]	0,422	n.s.
Dyspnoe	32 (8,58)	Nicht erreicht [-; -]	6 (3,13)	Nicht erreicht [-; -]	2,56 [1,07; 6,12]	0,035	n.s.
Epistaxis	24 (6,43)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,73)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,52; 2,18]	0,855	n.s.
Schmerzen im Oropharynx	30 (8,04)	Nicht erreicht [-; -]	15 (7,81)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,52; 1,79]	0,903	n.s.
Rhinorrhoe	15 (4,02)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,21)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,31; 1,55]	0,373	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	189 (50,67)	67,00 [45,00; 97,00]	85 (44,27)	71,00 [43,00; -]	1,09 [0,84; 1,40]	0,523	0,915
trockene Haut	29 (7,77)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,21)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,65; 2,76]	0,423	n.s.
Erythem	33 (8,85)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,73)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [0,71; 2,77]	0,337	n.s.
Juckreiz	30 (8,04)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,73)	109,00 [-; -]	1,39 [0,68; 2,85]	0,369	n.s.
Ausschlag	80 (21,45)	Nicht erreicht [-; -]	43 (22,40)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,59; 1,24]	0,403	n.s.
Gefäßerkrankungen	72 (19,30)	Nicht erreicht [-; -]	43 (22,40)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,53; 1,14]	0,197	0,829
Hypertonie	33 (8,85)	Nicht erreicht [-; -]	21 (10,94)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,44; 1,30]	0,310	n.s.
Hypotonie	16 (4,29)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,73)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,30; 1,40]	0,272	n.s.

a: Database Lock Date: 28JAN2017

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: Nicht signifikant; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie MK-8228-001 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,68; 1,03]; $p = 0,090$; $p_{\text{adj}} = 0,639$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-80):

- Cytomegalievirus-Infektion (HR [95 %-KI]: 0,15 [0,10; 0,22]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 23)

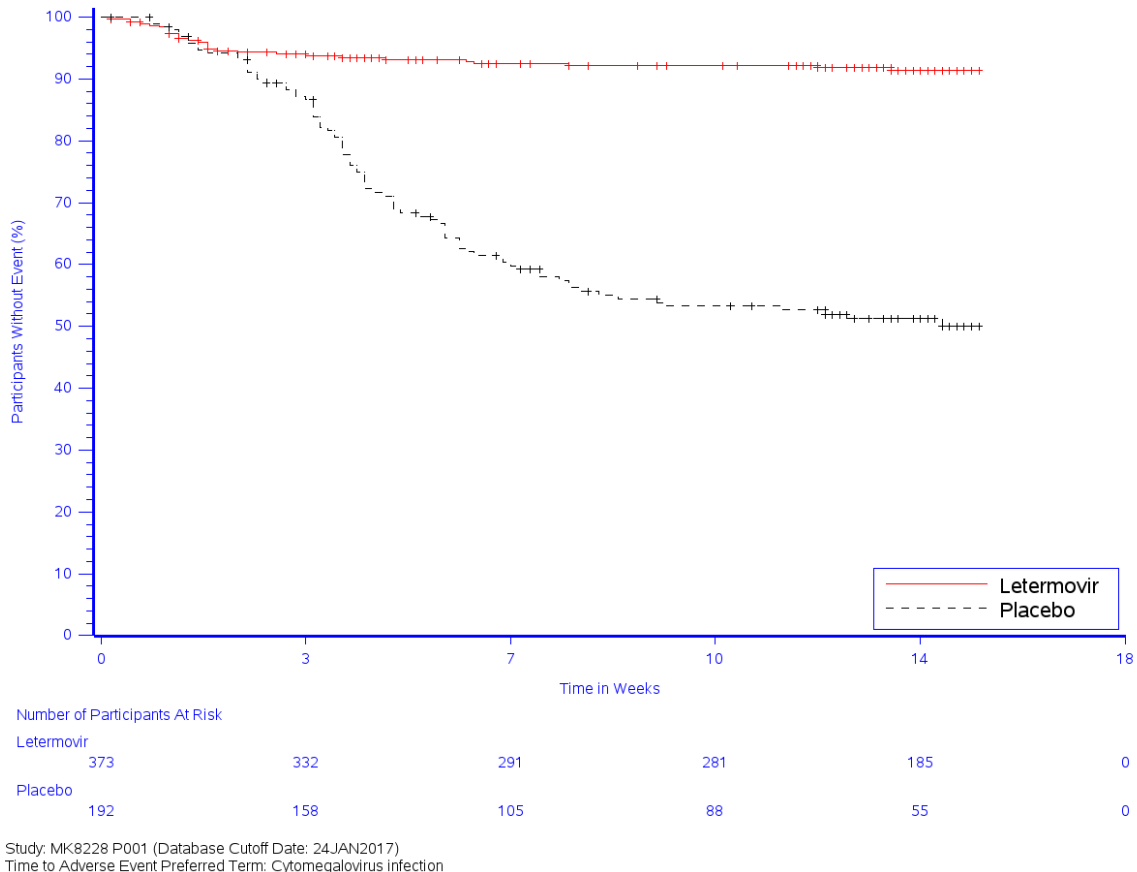
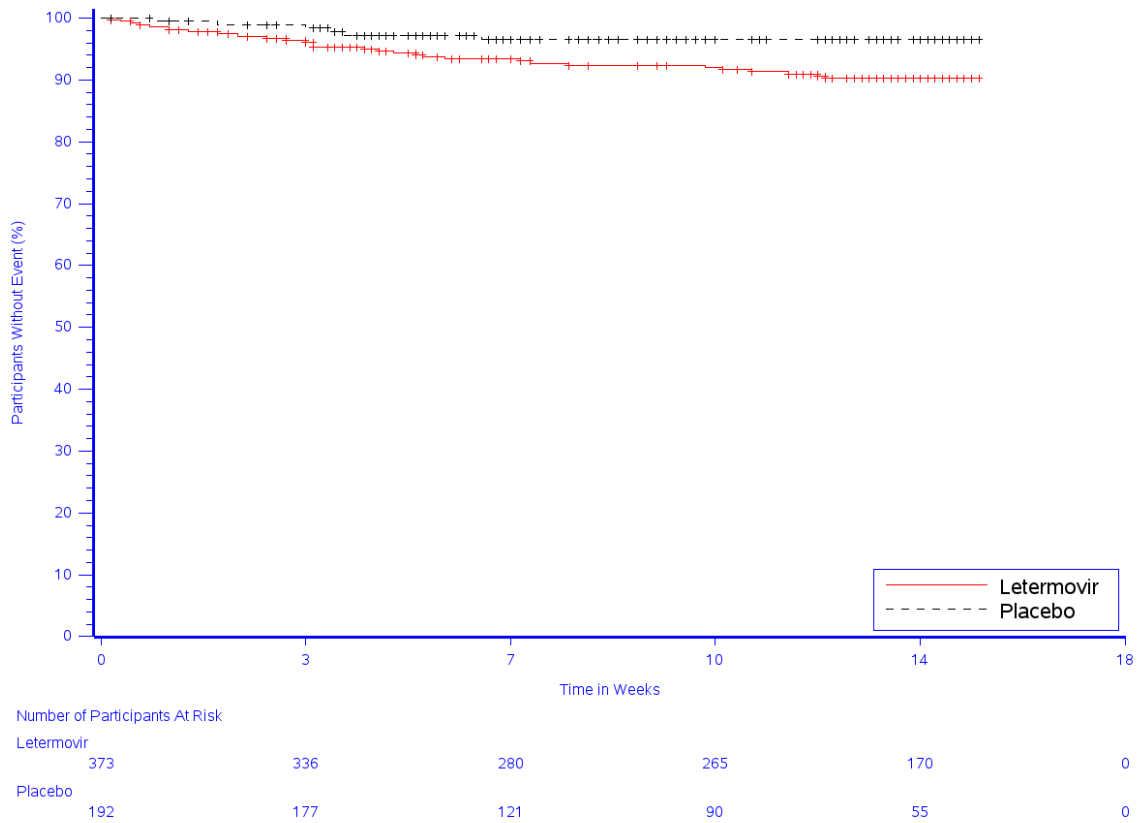


Abbildung 23: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Cytomegalievirus-Infektion für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie MK-8228-001

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie MK-8228-001 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,76; 1,33]; $p = 0,976$; $p_{\text{adj}} = 0,976$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-80):

- Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 2,56 [1,07; 6,12]; $p = 0,035$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 24)



Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24.JAN2017)
 Time to Adverse Event Preferred Term: Dyspnoea

Abbildung 24: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dyspnoe für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie MK-8228-001

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir (N ^b =373)		Placebo (N ^b =192)		Letermovir vs. Placebo		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Tagen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Tagen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Schwerwiegende unerwünschte (SOC und Ereignisse PT) ^c							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (4,29)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,08)	Nicht erreicht [-; -]	1,70 [0,57; 5,11]	0,344	0,887
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (3,22)	Nicht erreicht [-; -]	7 (3,65)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,31; 1,99]	0,607	0,887
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (3,49)	Nicht erreicht [-; -]	7 (3,65)	112,00 [-; -]	1,02 [0,39; 2,69]	0,971	0,971
Erkrankungen des Immunsystems	38 (10,19)	Nicht erreicht [-; -]	20 (10,42)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,52; 1,53]	0,665	0,887
Graft versus Host Syndrom	37 (9,92)	Nicht erreicht [-; -]	19 (9,90)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,52; 1,58]	0,732	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	77 (20,64)	109,00 [109,00; -]	37 (19,27)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,61; 1,34]	0,616	0,887
Cytomegalievirus-Infektion	10 (2,68)	Nicht erreicht [-; -]	14 (7,29)	Nicht erreicht [-; -]	0,33 [0,15; 0,75]	0,008	0,008
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	30 (8,04)	107,00 [-; -]	14 (7,29)	112,00 [-; -]	0,97 [0,51; 1,87]	0,936	0,971
Rezidiv einer akuten myeloischen Leukaemie	11 (2,95)	Nicht erreicht [-; -]	7 (3,65)	112,00 [-; -]	0,71 [0,26; 1,94]	0,507	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	12 (3,22)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,00)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,020	0,129
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (2,68)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,73)	Nicht erreicht [-; -]	0,39 [0,16; 0,92]	0,032	0,129

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren
FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: Nicht signifikant; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie MK-8228-001 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,61; 1,34]; p = 0,616;

$p_{adj} = 0,887$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-81):

- Cytomegalievirus-Infektion (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,15; 0,75]; $p = 0,008$; $p_{adj} = 0,008$) (Abbildung 25)

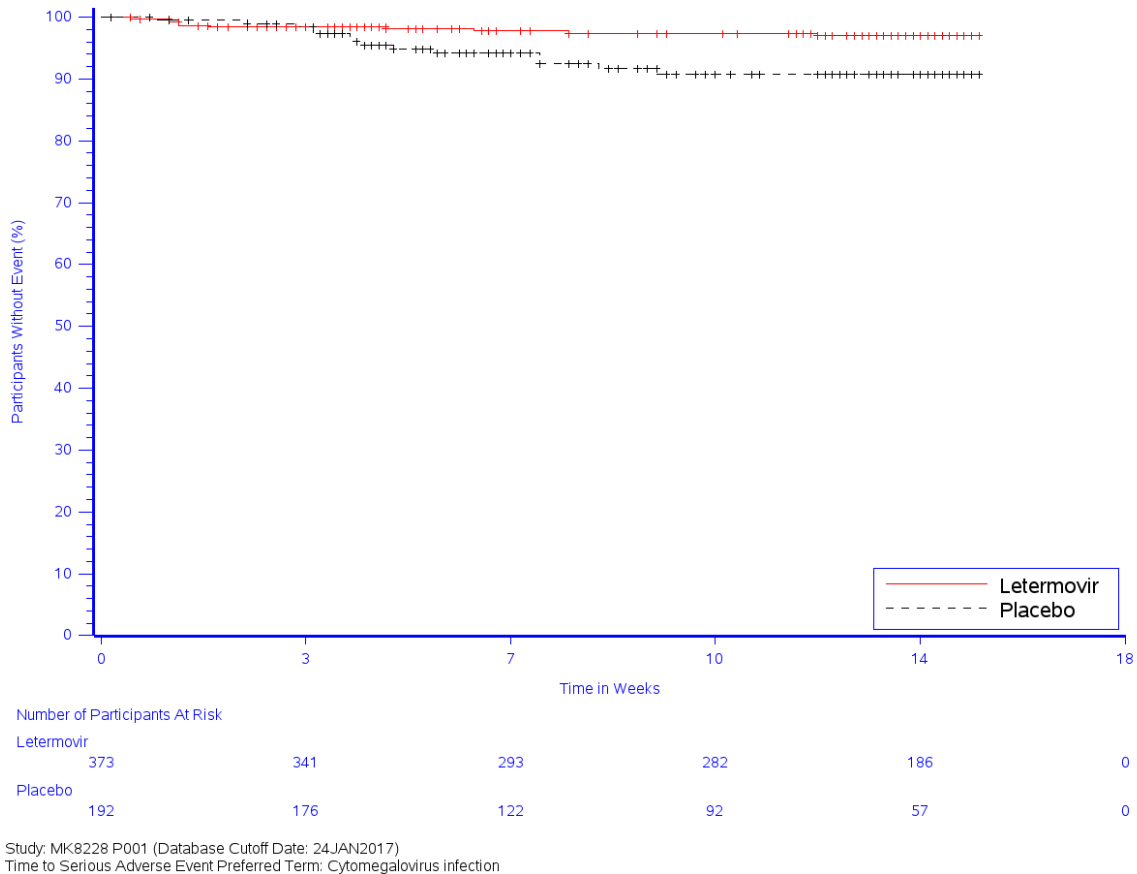


Abbildung 25: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Cytomegalievirus-Infektion für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie MK-8228-001

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie MK-8228-001 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 26) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Letermovir (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p = 0,020$; $p_{adj} = 0,129$). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT (Tabelle 4-81).

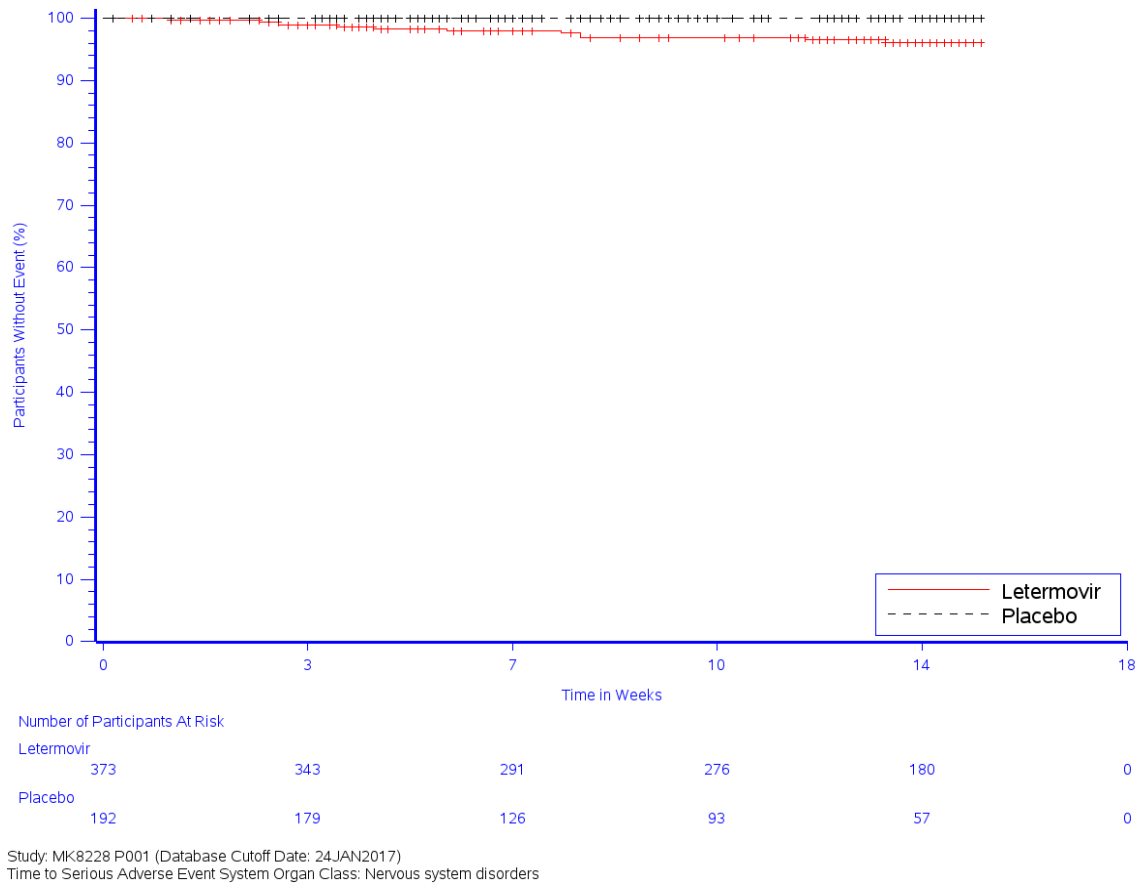
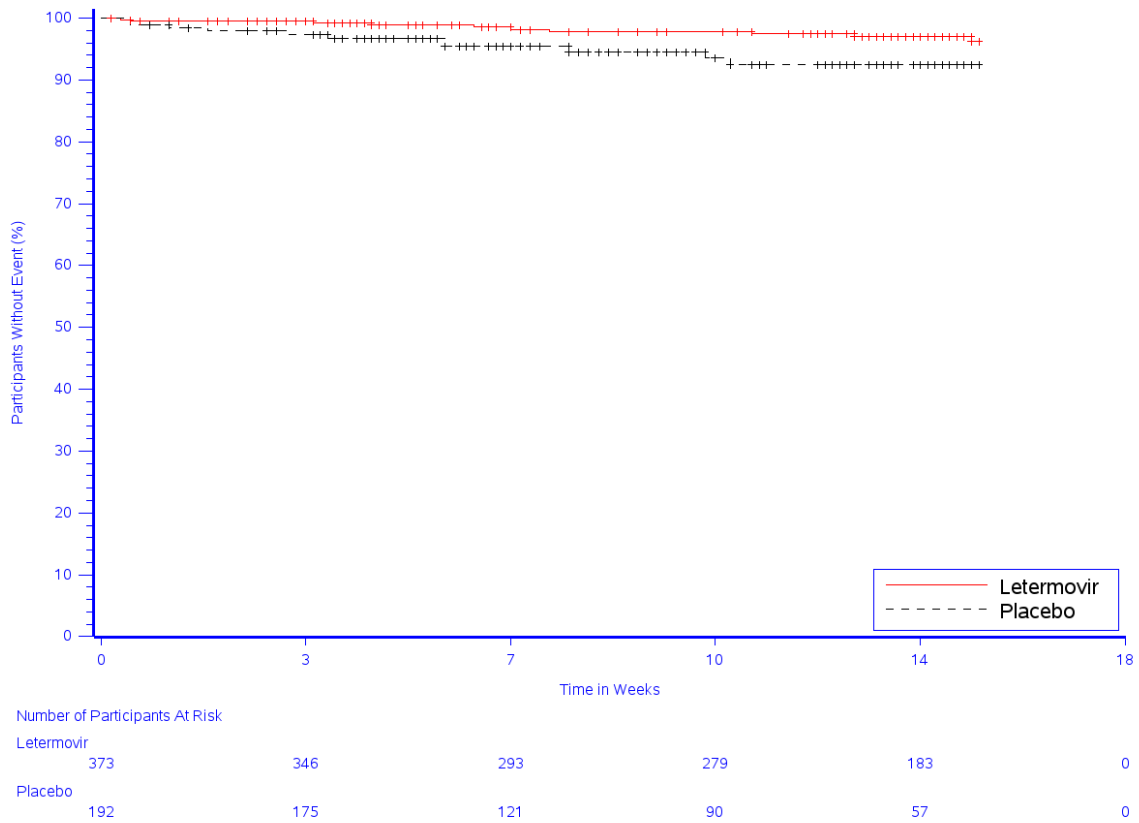


Abbildung 26: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie MK-8228-001

PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie MK-8228-001 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Abbildung 27) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,16; 0,92]; $p = 0,032$; $p_{\text{adj}} = 0,129$). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT (Tabelle 4-81).



Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24.JAN2017)
 Time to Serious Adverse Event System Organ Class: Renal and urinary disorders

Abbildung 27: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie MK-8228-001
 PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir (N ^b =373)		Placebo (N ^b =192)		Letermovir vs. Placebo		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Tagen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Tagen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	25 (6,70)	107,00 [-; -]	14 (7,29)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,39; 1,46]	0,403	0,941
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (3,22)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,60)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,37; 3,00]	0,921	0,941
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (5,90)	Nicht erreicht [-; -]	7 (3,65)	112,00 [-; -]	1,77 [0,72; 4,37]	0,216	0,941
Erkrankungen des Immunsystems	38 (10,19)	Nicht erreicht [-; -]	17 (8,85)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,58; 1,81]	0,941	0,941
Graft versus Host Syndrom	36 (9,65)	Nicht erreicht [-; -]	16 (8,33)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,57; 1,85]	0,936	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	68 (18,23)	109,00 [109,00; -]	32 (16,67)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,60; 1,40]	0,684	0,941
Untersuchungen	11 (2,95)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,60)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,38; 3,18]	0,853	0,941
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	24 (6,43)	107,00 [-; -]	13 (6,77)	112,00 [-; -]	0,84 [0,42; 1,68]	0,616	0,941
Erkrankungen des Nervensystems	13 (3,49)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,52)	Nicht erreicht [-; -]	6,11 [0,80; 46,78]	0,082	0,734
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (3,49)	Nicht erreicht [-; -]	8 (4,17)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,33; 1,93]	0,616	0,941

a: Database Lock Date: 28JAN2017

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: Nicht signifikant; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie MK-8228-001 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in keiner der untersuchten SOC bzw. PT ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-82).

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Letermovir (N ^b = 373)	Placebo (N ^b = 192)
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte	73 (19,6)	99 (51,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (1,6)	1 (0,5)
Anaemie	1 (0,3)	0 (0,0)
Leukopenie	1 (0,3)	0 (0,0)
Neutropenie	1 (0,3)	1 (0,5)
Panzytopenie	1 (0,3)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	2 (0,5)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (2,9)	4 (2,1)
Abdominalschmerz	2 (0,5)	0 (0,0)
Diarrhoe	1 (0,3)	1 (0,5)
Mundulzeration	0 (0,0)	1 (0,5)
Übelkeit	5 (1,3)	2 (1,0)
Erbrechen	3 (0,8)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (0,8)	2 (1,0)
akutes Leberversagen	1 (0,3)	0 (0,0)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	2 (0,5)	2 (1,0)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (1,1)	2 (1,0)
Graft versus Host Syndrom	3 (0,8)	2 (1,0)
Ueberempfindlichkeit	1 (0,3)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (8,6)	82 (42,7)
Bakterielle Sepsis	0 (0,0)	1 (0,5)
bronchopulmonale Aspergillose	2 (0,5)	1 (0,5)
Cytomegalievirus-Infektion	23 (6,2)	76 (39,6)
Herpes zoster	1 (0,3)	0 (0,0)
Herpes-Meningoenzephalitis	1 (0,3)	0 (0,0)
oraler Herpes	0 (0,0)	1 (0,5)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0 (0,0)	1 (0,5)
Pneumonie	2 (0,5)	0 (0,0)
Sepsis	1 (0,3)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (0,3)	2 (1,0)
Viraemie	1 (0,3)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	1 (0,5)
Transplantakzeptanz verzögert	1 (0,3)	0 (0,0)
subdurales Haematom	0 (0,0)	1 (0,5)
Untersuchungen	3 (0,8)	2 (1,0)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0,0)	1 (0,5)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,5)	1 (0,5)
Leberenzym erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	5 (1,3)	3 (1,6)
Rezidiv einer akuten myeloischen Leukaemie	4 (1,1)	1 (0,5)
Bowen Krankheit	0 (0,0)	1 (0,5)
myelodysplastisches Syndrom	1 (0,3)	1 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,8)	0 (0,0)
Hirnblutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Enzephalopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	1 (0,3)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	1 (0,5)
Verwirrheitszustand	1 (0,3)	0 (0,0)
Gemuetszustand veraendert	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	1 (0,5)

Studie: MK-8228-001 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Letermovir (N ^b = 373)	Placebo (N ^b = 192)
akute Nierenschädigung	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,3)	0 (0,0)
respiratorische Insuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,3)	0 (0,0)
Ausschlag	1 (0,3)	0 (0,0)
Gefäßkrankungen	1 (0,3)	0 (0,0)
Venenschlusskrankheit	1 (0,3)	0 (0,0)
a: Database Lock Date: 28JAN2017		
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated		
Jede:r Patient:in wird für jedes zutreffende spezifische unerwünschte Ereignis nur einmal gezählt. Ein:e Patient:in mit mehreren unerwünschten Ereignissen innerhalb einer Systemorganklasse, wird in der jeweiligen Systemorganklasse nur einmal gezählt		
Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei > 0 % in mindestens einem Studienarm auftreten		

In der Studie MK-8228-001 brachen im Interventions-Arm 19,6 % und im Kontroll-Arm 51,6 % der Patient:innen die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab. Unterschiede zwischen den Studienarmen beruhen vor allem auf unerwünschten Ereignissen in den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (1,6 % vs. 0,5 %) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (8,6 % vs. 42,7 %) (Tabelle 4-83).

In der Studie MK-8228-001 waren keine Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse präspezifiziert, weshalb auf die Darstellung in diesem Dossier verzichtet wird.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-84: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. hoch)	Dosierung (240 mg vs. 480 mg)	CMV-Serostatus der Spender:innen (positiv vs. negativ)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch)
MK-8228-001								
Mortalität								
Gesamtmortalität	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.
CMV-assoziierte Mortalität	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.
Morbidität								
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion ^a	●	●	○	●	○	○	●	●
Bakterielle und/oder fungale Infektionen	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.
Akute und/oder chronische GvHD	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.
Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.
Engraftment	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^b	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. hoch)	Dosierung (240 mg vs. 480 mg)	CMV-Serostatus der Spender:innen (positiv vs. negativ)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch)
MK-8228-001								
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^c	o ^d	o ^d	o ^d	o ^d	o ^d	o ^d	n. c.	n. c.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. c.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt</p> <p>a: Klinisch bedeutsame CMV-Infektion: Zusätzlich werden Subgruppenanalysen zu den Einzelkomponenten Einleiten einer PET und Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung dargestellt.</p> <p>b: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt. Auf eine Darstellung von Subgruppen für die Endpunkte Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse und Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wird verzichtet.</p> <p>c: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet.</p> <p>d: Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind (Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z. B. SMQ) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Zielpopulation <p>CMV: Cytomegalievirus; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; mg: Milligramm; n. c.: nicht durchgeführt; PET: präemptive Therapie; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries; SOC: Systemorganklasse; VAS: visuelle Analogskala</p>								

Für die Studie MK-8228-001 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-6 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-84 dargestellt.

Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurden analog zu den Hauptanalysen das Cox-Proportional-Hazard-Modell und die Mantel-Haenszel-Methode gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 157 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-85). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa 8 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 9 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen allein aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 38,6% mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen $< 0,1\%$.

Tabelle 4-85: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	157
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha = 0,05$)	9
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha = 0,05$	8
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 9 falsch positiven Interaktionstests^b	38,6%
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest^b	$< 0,1\%$
Quelle: eigene Berechnung durch MSD a: Mortalität: 2 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen = 12 Testungen Morbidität: 3 Endpunkte mit jeweils 8 Subgruppen = 24 Testungen 5 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen = 30 Testungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 7 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen = 42 Testungen Nebenwirkungen: 9 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen abzüglich 5 „n. c.“ = 49 Testungen b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation n. c.: nicht durchgeführt	

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation, wie in Abbildung 1 dargestellt, erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht-signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-86 bis Tabelle 4-99 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-86 bis Tabelle 4-99) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie MK-8228-001 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 9 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre):
Positiver Interaktionstest bei CMV-assoziiertes Mortalität ($p = 0,031$) und dem PT Cytomegalievirus-Infektion des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ($p = 0,036$)
- Subgruppe Geschlecht (männlich vs. weiblich):
Positiver Interaktionstest bei Gesamtmortalität ($p = 0,031$), Klinisch bedeutsame CMV-Infektion ($p = 0,034$), Einleiten einer PET ($p = 0,033$), Akute und/oder chronische GvHD ($p = 0,024$), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ($p < 0,001$), Schwere unerwünschte Ereignisse ($p = 0,006$)
- Subgruppe CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. hoch):
Positiver Interaktionstest bei dem PT Dyspnoe des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ($p = 0,026$)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mortalität***Gesamtmortalität***

Tabelle 4-86: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Gesamtmortalität

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)
Mortalität						
Gesamtmortalität	0,738	0,031^c	0,786	0,771	0,118	0,082
a: Database Lock Date: 28JAN2017						
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05						

CMV-assoziierte Mortalität

Tabelle 4-87: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)
Mortalität						
CMV-assoziierte Mortalität	0,031^c	0,961	0,211	0,053	0,377	0,245
a: Database Lock Date: 28JAN2017						
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Morbidität

Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Tabelle 4-88: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b							
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-Weiß)	Ethnie (Hispanisch oder Lateinamerikanisch vs. Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch)
Morbidität								
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	0,898	0,034^c	0,548	0,279	0,077	0,661	0,208	0,197
a: Database Lock Date: 28JAN2017 b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05								

Einleiten einer PET

Tabelle 4-89: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Einleiten einer PET

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b							
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-Weiß)	Ethnie (Hispanisch oder Lateinamerikanisch vs. Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch)
Morbidität								
Einleiten einer PET	0,764	0,033^c	0,556	0,219	0,065	0,617	0,213	0,067
a: Database Lock Date: 28JAN2017 b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b							
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-Weiß)	Ethnie (Hispanisch oder Lateinamerikanisch vs. Nicht-Hispanisch oder Lateinamerikanisch)
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05								

Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung

Tabelle 4-90: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b							
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-Weiß)	Ethnie (Hispanisch oder Lateinamerikanisch vs. Nicht-Hispanisch oder Lateinamerikanisch)
Morbidität								
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	0,936	0,165	0,637	0,686	0,781	0,780	0,938	0,619
a: Database Lock Date: 28JAN2017								
b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)								

Bakterielle und/oder fungale Infektionen

Tabelle 4-91: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Bakterielle und/oder fungale Infektionen

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)
Morbidität						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)
Bakterielle und/oder fungale Infektionen	0,694	0,144	0,820	0,591	0,730	0,117

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

Akute und/oder chronische GvHD

Tabelle 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)
Morbidität						
Akute und/oder chronische GvHD	0,861	0,024^c	0,298	0,395	0,971	0,400

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05

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

Tabelle 4-93: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)
Morbidität						
Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung	0,472	0,512	> 0,999	0,188	0,612	0,221

a: Database Lock Date: 28JAN2017

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)
b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						

Engraftment

Tabelle 4-94: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Engraftment

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)
Morbidität						
Engraftment	0,484	0,604	0,790	0,464	0,800	0,464
a: Database Lock Date: 28JAN2017						
b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Tabelle 4-95: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)
EQ-5D VAS						
EQ-5D VAS (15 Punkte)	0,297	0,582	0,618	0,696	0,158	0,564
a: Database Lock Date: 28JAN2017						
b: Generalisiertes lineares Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						
CMV: Cytomegalievirus						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-96: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT)

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)
FACT-BMT						
FACT-BMT Gesamtscore (24 Punkte)	0,083	0,827	0,523	0,455	0,540	0,116
FACT-BMT Körperliches Wohlbefinden (5 Punkte)	0,202	0,906	0,585	0,378	0,545	0,190
FACT-BMT Soziales/familiäres Wohlbefinden (5 Punkte)	0,121	0,553	0,454	0,926	0,428	0,730
FACT-BMT Emotionales Wohlbefinden (4 Punkte)	0,823	0,947	0,922	0,908	0,554	0,829
FACT-BMT Funktionales Wohlbefinden (5 Punkte)	0,448	0,429	0,489	0,410	0,651	0,252
BMTS (8 Punkte)	0,585	0,764	0,531	0,401	0,737	0,428
FACT-G (17 Punkte)	0,464	0,773	0,718	0,402	0,665	0,413

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Generalisiertes lineares Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CMV: Cytomegalievirus; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone marrow transplant; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy _ General

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-97: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse	0,295	0,698	0,372	0,961	0,953	0,473
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,190	< 0,001 ^c	0,637	0,873	0,713	0,488
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,458	0,006 ^c	0,597	0,942	0,150	0,975
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,130	0,807	0,895	0,401	0,503	0,267

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)***Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)***

Tabelle 4-98: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Cytomegalievirus-Infektion	0,036^c	0,411	0,989	0,887	0,504	0,868
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Dyspnoe	0,943	0,645	0,571	0,026^c	0,744	0,502
a: Database Lock Date: 28JAN2017						
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05						
n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation)						

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-99: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-001 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Cytomegalievirus-Infektion	0,880	0,225	0,997	0,101	0,863	0,814
Erkrankungen des Nervensystems	n.c.	n.c.	0,997	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,763	0,140	0,963	0,852	0,495	0,801
a: Database Lock Date: 28JAN2017						
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)						
n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: MK-8228-001 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Deutschland vs. Rest der Welt)	CMV-Risikogruppe (Sehr hoch vs. Hoch)	Dosierung (240 mg (+CsA) vs. 480 mg)	Serostatus der Spender:innen (Positiv vs. Negativ)
signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation)						

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$)

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Für TTE-Analysen der Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen werden die Kaplan-Meier-Kurven von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt, im Anhang 4-G dargestellt.

Mortalität**Gesamtmortalität**Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Nicht erreicht [-; -]	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Nicht erreicht [-; -]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Männlich	176	41 (23,3)	Nicht erreicht [-; -]	104	22 (21,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,64; 1,82]	0,768	0,031
Weiblich	149	20 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	66	18 (27,3)	52,6 [52,6; -]	0,40 [0,21; 0,77]	0,006	

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtmortalität lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,031$ ergibt sich in der Subgruppe männlich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,08 [0,64; 1,82]; $p = 0,768$) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe weiblich zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,21; 0,77]; $p = 0,006$) zugunsten von Letermovir (Tabelle 4-100).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Gesamtmortalität durch das Merkmal Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Außerdem ist im Anwendungsgebiet keine medizinisch-biologische Rationale für geschlechtsspezifische Effekte bekannt.

CMV-assoziierte MortalitätTabelle 4-101: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
< 54 Jahre	157	6 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	76	6 (7,9)	Nicht erreicht [52,6; -]	0,46 [0,15; 1,45]	0,186	0,031
≥ 54 Jahre	168	3 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	94	17 (18,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,08 [0,02; 0,29]	< 0,001	

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,031$ ergibt sich in der Subgruppe < 54 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,15; 1,45]; $p = 0,186$) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe ≥ 54 Jahre zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,02; 0,29]; $p < 0,001$) zugunsten von Letermovir (Tabelle 4-101).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts CMV-assoziierte Mortalität durch das Merkmal Alter als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Morbidität***Klinisch bedeutsame CMV-Infektion***

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis		Patient:innen mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	
Geschlecht							
Männlich	176	72 (40,9)	104	58 (55,8)	0,72 [0,56; 0,92]	0,009	0,034
Weiblich	149	50 (33,6)	66	45 (68,2)	0,49 [0,37; 0,65]	< 0,001	
a: Database Lock Date: 28JAN2017 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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 d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall							

Für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten. Die Effekte waren jedoch gleichgerichtet und die Effektrichtung zugunsten von Letermovir entsprach der der Hauptanalyse.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,034$ ergibt sich sowohl in der Subgruppe männlich (RR [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,92]; $p = 0,009$) als auch in der Subgruppe weiblich (RR [95 %-KI]: 0,49 [0,37; 0,65]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir (Tabelle 4-102).

Da die Effekte in den Subgruppenmerkmalen gleichgerichtet sind und der Effektrichtung der Hauptanalyse zugunsten von Letermovir entspricht, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Klinisch bedeutsame CMV-Infektion durch das Merkmal Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Außerdem ist im Anwendungsgebiet keine medizinisch-biologische Rationale für geschlechtsspezifische Effekte bekannt.

Einleiten einer PETTabelle 4-103: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Einleiten einer PET aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis		Patient:innen mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		
Einleiten einer PET	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	
Geschlecht							
Männlich	176	69 (39,2)	104	56 (53,8)	0,71 [0,55; 0,92]	0,009	0,033
Weiblich	149	50 (33,6)	66	45 (68,2)	0,49 [0,37; 0,65]	< 0,001	
a: Database Lock Date: 28JAN2017 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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 d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall							

Für den Endpunkt Einleiten einer PET lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten. Die Effekte waren jedoch gleichgerichtet und die Effektrichtung zugunsten von Letermovir entsprach der der Hauptanalyse.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,033$ ergibt sich sowohl in der Subgruppe männlich (RR [95 %-KI]: 0,71 [0,55; 0,92]; $p = 0,009$) als auch in der Subgruppe weiblich (RR [95 %-KI]: 0,49 [0,37; 0,65]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir (Tabelle 4-103).

Da die Effekte in den Subgruppenmerkmalen gleichgerichtet sind und der Effektrichtung der Hauptanalyse zugunsten von Letermovir entspricht, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Einleiten einer PET durch das Merkmal Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Außerdem ist im Anwendungsgebiet keine medizinisch-biologische Rationale für geschlechtsspezifische Effekte bekannt.

Akute und/oder chronische GvHDTabelle 4-104: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis		Patient:innen mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c		
Akute und/oder chronische GvHD	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	p-Wert ^d	
Geschlecht							
Männlich	176	110 (62,5)	104	58 (55,8)	1,12 [0,91; 1,38]	0,270	0,024
Weiblich	149	80 (53,7)	66	45 (68,2)	0,79 [0,63; 0,98]	0,036	
a: Database Lock Date: 28JAN2017 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. 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 d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall							

Für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,024$ ergibt sich in der Subgruppe männlich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,12 [0,91; 1,38]; $p = 0,270$) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe weiblich zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 0,98]; $p = 0,036$) zugunsten von Letermovir (Tabelle 4-104).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Akute und/oder chronische GvHD durch das Merkmal Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Außerdem ist im Anwendungsgebiet keine medizinisch-biologische Rationale für geschlechtsspezifische Effekte bekannt.

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten******Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis ^b	n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis ^b	n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
Geschlecht									
Männlich	211	104 (49,3)	13,6 [8,4; 15,6]	116	45 (38,8)	Nicht erreicht [8,4; -]	1,20 [0,85; 1,71]	0,301	< 0,001
Weiblich	162	62 (38,3)	Nicht erreicht [13,7; -]	76	47 (61,8)	7,0 [4,3; 9,9]	0,46 [0,31; 0,68]	< 0,001	

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p < 0,001$ ergibt sich in der Subgruppe männlich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,85; 1,71]; $p = 0,301$) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe weiblich zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,31; 0,68]; $p < 0,001$) zugunsten von Letermovir (Tabelle 4-105).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch das Merkmal Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Außerdem ist im Anwendungsgebiet keine medizinisch-biologische Rationale für geschlechtsspezifische Effekte bekannt.

*Schwere unerwünschte Ereignisse*Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo		p-Wert für Interaktions test ^f
	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]		Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Männlich	211 (47,9)	101 [10,1; 15,6]	15,1	116 (37,1)	43 [11,1; -]	Nicht erreicht	1,18 [0,83; 1,70]	0,355	0,006
Weiblich	162 (36,4)	59 [-; -]	Nicht erreicht	76 (55,3)	42 [6,0; 11,9]	8,3	0,54 [0,36; 0,80]	0,002	

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,006$ ergibt sich in der Subgruppe männlich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,18 [0,83; 1,70]; $p = 0,355$) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe weiblich zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,36; 0,80]; $p = 0,002$) zugunsten von Letermovir (Tabelle 4-106).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse durch das Merkmal Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Außerdem ist im Anwendungsgebiet keine medizinisch-biologische Rationale für geschlechtsspezifische Effekte bekannt.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)***Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)***Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die PT Cytomegalievirus-Infektion und Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Nicht erreicht [-; -]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Nicht erreicht [-; -]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)									
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT: Cytomegalievirus Infektion									
Alter (Jahre)									
< 54 Jahre	187	21 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	90	40 (44,4)	Nicht erreicht [6,0; -]	0,22 [0,13; 0,37]	< 0,001	0,036
≥ 54 Jahre	186	9 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	102	48 (47,1)	12,6 [7,4; -]	0,08 [0,04; 0,17]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe									
CMV-Risikogruppe									
Sehr hoch	121	14 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	54	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,022	0,026
Hohes Risiko	252	18 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	138	6 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,57 [0,62; 3,97]	0,336	
<p>a: Database Lock Date: 28JAN2017</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten, ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>									

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen beobachten:

- Für den PT Cytomegalievirus-Infektion (SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen) in der Subgruppe nach Alter
- Für den PT Dyspnoe (SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) in der Subgruppe nach CMV-Risikogruppe

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,036$ ergibt sich für den PT Cytomegalievirus-Infektion in der Subgruppe < 54 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,13; 0,37]; $p < 0,001$) zugunsten von Letermovir. Bei den Patient:innen in der

Subgruppe ≥ 54 Jahre zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,04; 0,17]; $p < 0,001$) zugunsten von Letermovir (Tabelle 4-107).

Aufgrund des gleichgerichteten Effekts in beiden Subgruppenmerkmalen und der Übereinstimmung der Effektrichtung zugunsten von Letermovir mit der Hauptanalyse, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,026$ ergibt sich für den PT Dyspnoe in der Subgruppe sehr hoch ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p = 0,022$) zuungunsten von Letermovir. In der Subgruppe hoch zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,57 [0,62; 3,97]; $p = 0,336$) zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-107).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

MK-8228-001

Publikationen

- Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation (46).
- A mortality analysis of letermovir prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation (45).
- Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation (47).
- Impact of Letermovir Use for Cytomegalovirus Prophylaxis on Re-Hospitalization Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Analysis of a Phase III Randomized Clinical Trial (44).
- Exposure–Response Analyses of Letermovir Following Oral and Intravenous Administration in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Recipients (48).

Studienberichte

A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient – MK-8228-P001 V01 (42).

A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient – MK-8228-P001 V02 (43)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

NCT02137772 – MK-8228 (Letermovir) Versus Placebo in the Prevention of Clinically-Significant Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients (MK-8228-001). (35)

EU Clinical Trials Register

2013-003831-31 – A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients [Zugriff am: 15.03.1023] (36)

ICTRP Portal

NCT02137772 – 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. (38)

EUCTR2013-003831-31-SE – A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients – MK-8228 vs. Placebo in Prevention of CMV infection in HSCT Recipients (37)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-112: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Letermovir wird auf Grundlage der randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen, doppelblinden Phase-III-Zulassungsstudie MK-8228-001 vorgenommen.

Die Studie MK-8228-001 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT gegenüber Placebo ab. Neben der klinisch bedeutsamen CMV-Infektion als primärem Endpunkt der Studie stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Letermovir.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT „Beobachtendes Abwarten“ und wählt Placebo für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die Studie MK-8228-001 der Evidenzstufe Ib (8). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (ausgenommen Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS) und Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen

werden. Für die patientenberichteten Endpunkte Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Werten eine multiple Imputation durchgeführt, weshalb eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen ist.

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

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

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

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen

CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität wurden die Endpunkte Gesamtmortalität und die CMV-assoziierte Mortalität untersucht. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie MK-8228-001 zu Woche 24 nach Transplantation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 43 % (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,34; 0,96]; $p = 0,035$). In den ersten 6 Monaten nach der Transplantation ist das Risiko für eine CMV-Reaktivierung und damit einhergehende mögliche Komplikationen einer Infektion besonders hoch. Daher ist der zum Zeitpunkt Woche 24 gezeigte statistisch signifikante Überlebensvorteil unter Letermovir klinisch und für die Nutzenbewertung relevant (41). Der Unterschied zugunsten von Letermovir bleibt im weiteren Krankheitsverlauf bis Woche 48 nach Transplantation erhalten. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 27 % (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,49; 1,09]; $p = 0,124$).

Die Ergebnisse der Studie MK-8228-001 zu dem Endpunkt Gesamtmortalität werden durch die RWE-Studie CELESTIAL gestützt. Unter realen Klinikbedingungen in Deutschland zeigt sich bei der Langzeitbeobachtung bis Woche 48 nach Transplantation ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtmortalität zugunsten von Letermovir (49). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 39 % (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,41; 0,91]; $p = 0,015$).

Für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität zeigt sich in der Studie MK-8228-001 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir. Das entspricht einer Verringerung des CMV-assoziierten Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 90 % (HR [95 %-KI]: 0,10 [0,03; 0,35]; $p < 0,001$). Zu Woche 48 nach Transplantation zeigt sich weiterhin ein signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir im Vergleich zu Placebo. Das entspricht immer noch einer Verringerung des CMV-assoziierten Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 82 % (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,08; 0,39]; $p < 0,001$). Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve bestätigt die signifikante Senkung der CMV-assoziierten Mortalität durch die prophylaktische Gabe von Letermovir gegenüber Placebo.

Klinisch begründbar ist dies durch den zeitlichen Risikoverlauf der CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung. Ein Großteil der klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen ereignet sich innerhalb der ersten 100 Tage (ca. 14 Wochen) nach Transplantation. Der direkte Zusammenhang zwischen der Anzahl der Todesfälle und den klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen ist demnach 24 Wochen nach Transplantation stärker ausgeprägt als 48 Wochen nach Transplantation. Nach erfolgreichem Anwachsen des Transplantats und nachfolgender Rekonstitution des Immunsystems treten deutlich weniger klinisch bedeutsame CMV-Reaktivierungen auf. Es kann daher angenommen werden, dass weniger Todesfälle nach

Woche 24 bzw. zu Woche 48 in direktem Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung bzw. einer CMV-Erkrankung stehen. Diese Annahme wird durch die Analyse zum Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität bestätigt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität und CMV-assoziierte Mortalität ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer erheblichen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität und CMV-assoziierte Mortalität ergibt sich somit in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Morbidität

Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Der Anteil der Patient:innen mit Klinisch bedeutsamer CMV-Infektion ist sowohl zu Woche 14 (Behandlungsende) als auch zu Woche 24 unter Anwendung von Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Anwendung von Placebo. Der Anteil an Patient:innen, der nach einer Anwendung von Letermovir bzw. Placebo eine Klinisch bedeutsame CMV-Infektion aufwies, liegt zu Woche 24 bei 37,5 % bzw. 60,6 % (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,51; 0,74]; $p < 0,001$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion und dessen Einzelkomponenten ist als niedrig zu bewerten.

Neben dem kombinierten Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion werden auch die Analysen der Einzelkomponenten dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Einzelkomponenten.

Einleiten einer PET

Der Anteil der Patient:innen, bei denen in Folge einer dokumentierten CMV-Virämie eine PET eingeleitet wurde, ist zu Woche 14 (Behandlungsende) und zu Woche 24 unter Anwendung von Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Anwendung von Placebo. Zu Woche 24 nach Transplantation wurde bei 36,6 % der Patient:innen unter Letermovir und 59,4 % der Patient:innen unter Placebo eine PET eingeleitet (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,50; 0,74]; $p < 0,001$).

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer erheblichen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Für die Patient:innen zeigt sich unter Letermovir eine weitgehende Vermeidung von Folgekomplikationen.

Für den Endpunkt Einleiten einer PET ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung

Der Anteil der Patient:innen, die nach einer Prophylaxe mit Letermovir bzw. Placebo eine CMV-Endorganerkrankung aufwiesen, lag zu Woche 24 nach Transplantation bei 23,4 % im Letermovir-Arm und 29,4 % im Placebo-Arm (RR [95 %-KI]: 0,79 [0,59; 1,07]; p = 0,135). Zu Woche 48 lag der Anteil an Patient:innen mit CMV-Endorganerkrankung bei 36,9 % im Letermovir-Arm und 40 % im Placebo-Arm (RR [95 %-KI]: 0,91 [0,72; 1,15]; p = 0,438). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo konnte nicht beobachtet werden.

Für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Bakterielle und/oder fungale Infektionen

Für das Auftreten von bakteriellen und/oder fungalen Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo. 48 Wochen nach Transplantation trat bei 34,5 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 32,4 % der Patient:innen im Placebo-Arm ein entsprechendes Ereignis auf (RR [95 %-KI]: 1,05 [0,80; 1,36]; p = 0,740).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Bakterielle und/oder fungale Infektionen ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Bakterielle und/oder fungale Infektionen ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Akute und/oder chronische GvHD

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

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

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

Für den Anteil an Patient:innen mit einer Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied

zugunsten einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo. 48 Wochen nach Transplantation wurden lediglich 3,1 % der Patient:innen im Letermovir-Arm wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung ins Krankenhaus eingewiesen. Im Vergleichsarm waren dies zum gleichen Zeitpunkt 8,8 % der Patient:innen. Dies entspricht einer signifikanten Reduktion der Krankenhauswiedereinweisungen aufgrund einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 65 % (RR [95 %-KI]: 0,35 [0,16; 0,77]; $p = 0,009$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer erheblichen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Für die Patient:innen zeigt sich unter Letermovir eine weitgehende Vermeidung von Folgekomplikationen.

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

Engraftment

Für den Endpunkt Engraftment zeigen die Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Anwendung von Letermovir im Vergleich zu Placebo. Sowohl zu Woche 14 als auch zu Woche 24 betragen die Inzidenzraten der Patient:innen mit Engraftment 96,0 % im Letermovir-Arm und 93,8 % im Placebo-Arm (RR [95 %-KI]: 1,02 [0,98; 1,07]; $p = 0,263$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Engraftment ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Engraftment ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 15 Punkten zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Placebo.

Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Werten, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Sollten die fehlenden Werte nicht zufällig sein, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Daher ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 15 % für den Fragebogen FACT-BMT sowie dessen Subskalen, dem FACT-G und der spezifischen Subskala BMTS zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Placebo.

Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Werten, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Sollten die fehlenden Werte nicht zufällig sein, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Daher ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,24; 0,45]; $p < 0,001$) zugunsten von Letermovir. In den Endpunkten Unerwünschte Ereignisse gesamt, Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse und Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das beobachtete Sicherheitsprofil von Letermovir wird durch die RWE-Studie CELESTIAL bestätigt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer erheblichen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. In der Gesamtschau zeigt sich unter Letermovir eine weitgehende Vermeidung von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse gegenüber Placebo.

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

Fazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo. Insgesamt erweist sich Letermovir im vorliegenden Anwendungsgebiet als die erste und nach wie vor einzige Option zur CMV-Prophylaxe für erwachsene CMV-seropositive Patient:innen nach allo-HSCT. Durch die CMV-Prophylaxe mit Letermovir liegt eine erhebliche und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten

(operationalisiert durch Placebo) ermöglicht die Anwendung von Letermovir als CMV-Prophylaxe eine deutliche Verringerung des Mortalitätsrisikos. Durch die Prophylaxe mit Letermovir treten zudem signifikant weniger klinisch bedeutsame CMV-Infektionen auf, die für immunsupprimierte CMV-seropositive Patient:innen mit einer CMV-Endorganerkrankung und/oder dem Einleiten einer PET einhergehen. Unter der Prophylaxe mit Letermovir kann die Anzahl der Wiedereinweisungen ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung signifikant reduziert werden, welche für die Patient:innen eine erhebliche Belastung darstellt. Zusätzlich reduziert sich durch eine Prophylaxe mit Letermovir die Anzahl an Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse signifikant.

Bis 2017 wurde in nationalen und internationalen Leitlinien kein Wirkstoff zur Prophylaxe der CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT empfohlen (51, 52). Letermovir hat den hohen medizinischen Bedarf an einer neuen wirksamen und gut verträglichen Prophylaxe-Option für diese Patientengruppe vollumfänglich erfüllt (17). Dieser Paradigmenwechsel wird von der ECIL unterstützt. So wird in der neuen Leitlinie der ECIL (ECIL7) eine Letermovir-Prophylaxe mit der höchsten Evidenzstufe AI empfohlen. Basierend auf den Daten der Studie MK-8228-001 empfiehlt auch die deutsche S2k-Leitlinie „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ seit 2019 den Einsatz von Letermovir als CMV-Prophylaxe für Hochrisikopatient:innen nach allo-HSCT. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir als Prophylaxe der CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT spiegelt sich nicht nur in den Bewertungen der internationalen Leitlinien und Zulassungskomitees wider, sondern konnte seit Zulassung auch durch zahlreiche RWE-Studien belegt werden (53-55). So wurde die Zulassung von Letermovir durch die Europäische Kommission im August 2022 für unbegrenzte Zeit verlängert.

Unterstützend liegen zu den Ergebnissen der Studie MK-8228-001 Auswertungen zum Endpunkt Gesamtmortalität der RWE-Studie CELESTIAL vor. Bei der RWE-Studie CELESTIAL handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der Letermovir als CMV-Prophylaxe bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT im deutschen Versorgungskontext evaluiert wird. Zu diesem Zwecke werden Letermovir-Patient:innen mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Sechs deutsche Studienzentren, die über umfassende Erfahrungen auf dem Gebiet der allo-HSCT verfügen, haben 400 Patient:innen in einem Verhältnis 1:1 (200 im Letermovir-Arm und 200 im Kontroll-Arm) in die Studie eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgt, nachdem die Patient:innen den vorgesehenen Beobachtungszeitraum von 48 Wochen erreicht haben oder vorher verstorben sind. In den Kontroll-Arm wurden nur Patient:innen eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2016 – 31. Dezember 2017 eine SoC-Behandlung nach allo-HSCT erhalten haben. In den Letermovir-Arm wurden Patient:innen eingeschlossen, die ab Zulassung im Jahr 2018 mit Letermovir als CMV-Prophylaxe behandelt wurden (49).

Der statistisch signifikante Vorteil in der RWE-Studie CELESTIAL bekräftigt die Robustheit und Übertragbarkeit des klinisch relevanten Vorteils zu Woche 48 zugunsten von Letermovir

im Endpunkt Gesamtmortalität der Studie MK-8228-001 auf den deutschen Versorgungskontext.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend handelt es sich bei Letermovir um die erste und nach wie vor einzige Option zur CMV-Prophylaxe für erwachsene CMV-seropositive Patient:innen nach allo-HSCT, mit der ein lang bestehender hoher Bedarf an einer antiviralen Prophylaxe mittels eines neuen Wirkmechanismus mit einer klinisch relevanten Wirksamkeit und Verträglichkeit abgedeckt wird. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse aus der Studie MK-8228-001 belegen, dass Letermovir im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“, eine wirksame, klinisch relevante und sichere Option zur Verringerung des Risikos einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung darstellt. Die Ergebnisse der Studie MK-8228-001 können mit der heutigen Evidenz, der vorliegenden Erfahrung aus dem klinischen Alltag und den Ergebnissen aus der RWE-Studie CELESTIAL nachhaltig gestärkt werden.

Für die Nutzenbewertung von Letermovir werden die Ergebnisse der Studie MK-8228-001 und unterstützend die Ergebnisse der RWE-Studie CELESTIAL herangezogen. Die Studienergebnisse der MK-8228-001 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Studiendesigns auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Auswertungen der RWE-Studie CELESTIAL liefern aufgrund des Studiendesigns Auswertungen aus dem realen deutschen Versorgungsalltag.

In der Gesamtschau unter Betrachtung der Studie MK-8228-001 und der RWE-Studie CELESTIAL ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; R: Empfänger:in	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ljungman P. The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol.* 2014;21(6):466-9.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

2. Ljungman P, Brand R, Hoek J, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis*. 2014;59(4):473-81.
3. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324(15):1005-11.
4. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2016;127(20):2427-38.
5. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2022.
6. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Filmtabletten. Stand: Februar. 2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-106: Letermovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung. 2023.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stand: 22. Juli. 2023.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>. [Zugriff am: 07.11.2023]
10. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-5.
11. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev.5 - Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 22. September. 2017.
12. Boeckh M. Complications, diagnosis, management, and prevention of CMV infections: current and future. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:305-9.
13. Ozdemir E, Saliba RM, Champlin RE, Couriel DR, Giral SA, de Lima M, et al. Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(2):125-36.
14. de la Camara R. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016031.
15. Nishihori T, Shaheen M, El-Asmar J, Aljurf M, Kharfan-Dabaja MA. Therapeutic strategies for cytomegalovirus in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Immunotherapy*. 2015;7(10):1059-71.
16. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2016;3(3):e119-27.
17. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*. 2016;95(9):1435-55.

18. Craddock C, Szydlo RM, Dazzi F, Olavarria E, Cwynarski K, Yong A, et al. Cytomegalovirus seropositivity adversely influences outcome after T-depleted unrelated donor transplant in patients with chronic myeloid leukaemia: the case for tailored graft-versus-host disease prophylaxis. *Br J Haematol.* 2001;112(1):228-36.
19. Mozaffari E, Lin J, Lingohr-Smith M. Burden of Cytomegalovirus Infection Among Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):S340.
20. Locatelli F, Bertaina A, Bertaina V, Merli P. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients - management of infection. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(11):1093-105.
21. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(5):365-84.
22. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.
23. El-Jawahri AR, Vandusen HB, Traeger LN, Fishbein JN, Keenan T, Gallagher ER, et al. Quality of life and mood predict posttraumatic stress disorder after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer.* 2016;122(5):806-12.
24. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2009;114(1):7-19.
25. McQuellon RP, Russell GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A, Hurd DD. Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19(4):357-68.
26. El-Jawahri A, LeBlanc T, VanDusen H, Traeger L, Greer JA, Pirl WF, et al. Effect of Inpatient Palliative Care on Quality of Life 2 Weeks After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(20):2094-103.
27. Hamilton BK, Rybicki L, Dabney J, McLellan L, Haddad H, Foster L, et al. Quality of life and outcomes in patients \geq 60 years of age after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(11):1426-31.
28. Polomeni A, Lapusan S, Bompont C, Rubio MT, Mohty M. The impact of allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation on patients' and close relatives' quality of life and relationships. *Eur J Oncol Nurs.* 2016;21:248-56.
29. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* 1993;11(3):570-9.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-070: Letermovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus-Reaktivierung und -Erkrankung. 2017.
31. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal statistical society: series B (Methodological).* 1995;57(1):289-300.
32. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Stat Med.* 2012;31(18):1918-30.
33. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials (EMA/CHMP/539146/2013). 2019. Verfügbar unter:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf. [Zugriff am: 07.11.2023]
34. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen 2004. Verfügbar unter: https://md-bund.de/fileadmin/dokumente/Publicationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 07.11.2023]
 35. Clinicaltrials.gov. NCT02137772 - MK-8228 (Letermovir) Versus Placebo in the Prevention of Clinically-Significant Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients (MK-8228-001). 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02137772>. [Zugriff am: 07.11.2023]
 36. EU Clinical Trials Register. 2013-003831-31 - A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients 2017. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003831-31> [Zugriff am: 07.11.2023]
 37. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. EUCTR2013-003831-31-SE - A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients - MK-8228 vs. Placebo in Prevention of CMV infection in HSCT Recipients 2017. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003831-31-SE>. [Zugriff am: 07.11.2023]
 38. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT02137772 - 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. 2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02137772> [Zugriff am: 07.11.2023]
 39. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Letermovir (PREVYMIS®) - Modul 4. 2018.
 40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Letermovir (Prophylaxe einer Cytomegalievirus-Reaktivierung und -Erkrankung) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2018.
 41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Letermovir. 2018.
 42. MSD Sharp & Dohme GmbH. A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient - MK-8228-P001 V01. 2017.
 43. MSD Sharp & Dohme GmbH. A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention

- of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient - MK-8228-P001 V02. 2017.
44. Golan Y, Tang Y, Mt-Isa S, Wan H, Teal V, Badshah C, Dadwal S. Impact of Letermovir Use for Cytomegalovirus Prophylaxis on Re-Hospitalization Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Analysis of a Phase III Randomized Clinical Trial. *Pharmacoecon Open*. 2021;5(3):469-73.
 45. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemaly RF, Kartsonis NA, et al. A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1525-33.
 46. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;2433-44.
 47. Marty FM, Ljungman PT, Chemaly RF, Wan H, Teal VL, Butterson JR, et al. Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant*. 2020;20(6):1703-11.
 48. Prohn M, Cho CR, Viberg A, Dykstra K, Davis C, Sabato P, et al. Exposure-Response Analyses of Letermovir Following Oral and Intravenous Administration in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(2):485-95.
 49. MSD Sharp & Dohme GmbH. Abschlussbericht der RWE-Studie CELESTIAL. 2023.
 50. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
 51. Gesellschaft für Virologie, Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten. Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie. 2019. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/093-002> [Zugriff am: 07.11.2023]
 52. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):e260-e72.
 53. Derigs P, Radujkovic A, Schubert ML, Schnitzler P, Schöning T, Müller-Tidow C, et al. Letermovir prophylaxis is effective in preventing cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation: single-center real-world data. *Ann Hematol*. 2021;100(8):2087-93.
 54. Koch K, Osswald L, Miller I, Braitsch K, Götze K, Bassermann F, et al. Letermovir Prophylaxis for CMV Reactivation in Allogeneic Stem Cell Recipients: A Retrospective Single Center Analysis. *Anticancer Res*. 2022;42(11):5431-41.
 55. Vyas A, Raval AD, Kamat S, LaPlante K, Tang Y, Chemaly RF. Real-World Outcomes Associated With Letermovir Use for Cytomegalovirus Primary Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Open forum infectious diseases*. 2023;10(1):ofac687.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 September 15 [emczd];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.09.2023	
Zeitsegment	1947 to 2023 September 15	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Cytomegalovirus/ or exp Cytomegalovirus Infections/	80496
2	(Cytomegalovirus or CMV or Herpesvirus 5, Human or Human Herpesvirus 5 or Herpesvirus 5 beta, Human or HHV 5).mp.	108827
3	1 or 2	108831
4	Letermovir.mp.	895
5	(MK-8228 or MK 8228 or MK8228 or AIC-246 or AIC 246 or AIC246).mp.	67
6	4 or 5	908
7	(random* or double-blind*).tw.	2042713
8	placebo*.mp.	535364
9	7 or 8	2277626
10	3 and 6 and 9	114

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to September 15, 2023 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.09.2023	
Zeitsegment	1946 to September 15, 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Cytomegalovirus/ or exp Cytomegalovirus Infections/	38708
2	(Cytomegalovirus or CMV or Herpesvirus 5, Human or Human Herpesvirus 5 or Herpesvirus 5 beta, Human or HHV 5).mp.	62695
3	1 or 2	62695
4	Letermovir.mp.	334
5	(MK-8228 or MK 8228 or MK8228 or AIC-246 or AIC 246 or AIC246).mp.	21
6	4 or 5	339
7	Random* controlled trial.pt. or random*.mp.	1696746
8	Placebo*.mp.	263875

9	7 or 8	1766918
10	3 and 6 and 9	34

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2023 [cctz];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.09.2023
Zeitsegment	August 2023
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Cytomegalovirus/ or exp Cytomegalovirus Infections/	1049
2	(Cytomegalovirus or CMV or Herpesvirus 5, Human or Human Herpesvirus 5 or Herpesvirus 5 beta, Human or HHV 5).mp.	3232
3	1 or 2	3232
4	Letermovir.mp.	60
5	(MK-8228 or MK 8228 or MK8228 or AIC-246 or AIC 246 or AIC246).mp.	15
6	4 or 5	61
7	3 and 6	60

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	18.09.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	Letermovir OR MK-8228 OR MK 8228 OR MK8228 OR AIC-246 OR AIC 246 OR AIC246 OR AIC-090027 AIC 090027 OR AIC090027
	Other terms	
Treffer	27	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.09.2023
Suchstrategie	Letermovir OR MK-8228 OR "MK 8228" OR MK8228 OR AIC-246 OR "AIC 246" OR AIC246 OR AIC-090027 OR "AIC 090027" OR AIC090027
Treffer	7

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform	
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/AdvSearch.aspx	
Datum der Suche	18.09.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition:	
	Intervention:	Letemovir OR AIC090027 OR AIC-090027 AIC 090027 OR AIC090027 OR MK-8228 OR MK 8228 OR MK8228 OR AIC-246 OR AIC 246 OR AIC246
	Recruitment status:	All
Treffer	38	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Chemaly R.F, Ullmann A.J, Stoelben S, Richard M.P, Bornhauser M, Groth C, Einsele H, Silverman M, Mullane K.M, Brown J, Nowak H, Kolling K, Stobernack H.P, Lischka P, Zimmermann H, Rubsamen-Schaeff H, Champlin R.E, Ehninger G, (et al.), 2014, Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation, New England Journal of Medicine, 370(19) (pp 1781-1789)	A2 andere Intervention
2.	DANIELS KORI. CLEMMONS AMBER, (et al.), 2019, Letermovir for Cytomegalovirus Prevention in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation, Journal of the advanced practitioner in oncology. Vol, 10(7):730-735p	A7 anderer Publikationstyp
3.	Gagelmann N, Ljungman P, Styczynski J, Kroger N, (et al.), 2018, Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis, Biology of Blood and Marrow Transplantation, 24(10) (pp 2101-2109)	A7 anderer Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	27	26 (Nr. 1 – 26)	1
EU-CTR	7	6 (Nr. 27 – 32)	1
ICTRP	38	36 (Nr. 33 – 68)	2
Summe	72	68	4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01063829	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. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01063829	A2 andere Intervention
2.	NCT03443869	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letermovir) Versus Valganciclovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Disease in Adult Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03443869	A1 andere Population
3.	NCT03728426	A Phase 2 Study of Letermovir Treatment for Patients Experiencing Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infection or Disease With Concurrent Organ Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03728426	A5 anderer Studientyp
4.	NCT03930615	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Letermovir (LET) Prophylaxis When Extended From 100	A6 andere Studiendauer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		Days to 200 Days Post-transplant in Cytomegalovirus (CMV) Seropositive Recipients (R+) of an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03930615	
5.	NCT03940586	A Phase 2b Open-label, Single-arm Study to Evaluate Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Tolerability of Letermovir in Pediatric Participants From Birth to Less Than 18 Years of Age at Risk of Developing CMV Infection and/or Disease Following Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03940586	A5 anderer Studientyp
6.	NCT04017962	An Open-label, Single-arm Study of Letermovir (LTV) for Prevention of Recurrent CMV Infection in High-risk Hematopoietic Cell Transplant (HCT) Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04017962	A5 anderer Studientyp
7.	NCT04060277	A Phase II Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Protective Function of CMV-MVA Triplex Vaccine in Adult Recipients of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060277	A3 andere Vergleichstherapie
8.	NCT04129398	A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Clinical Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Adult Japanese Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04129398	A1 andere Population
9.	NCT04312841	Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Patients With Hematological Malignancies Treated With Alemtuzumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312841	A1 andere Population
10.	NCT04732260	Prenatal Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection With Letermovir Randomized Against Valaciclovir - STEP 1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04732260	A1 andere Population
11.	NCT05446571	Prenatal Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection With Letermovir Randomized Against Valaciclovir (Step 2). ClinicalTrials.gov. 2023.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		[Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05446571	
12.	NCT04840199	Randomized, Controlled Trial to Evaluate the Anti-inflammatory Efficacy of Letemovir (Prevymis) in Adults With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 and Asymptomatic Cytomegalovirus (CMV) Who Are on Suppressive ART and Its Effect on Chronic Inflammation, HIV Persistence, and Other Clinical Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04840199	A1 andere Population
13.	NCT04904614	Evaluation of the Tolerability and Clinical Effectiveness of Letemovir in Heart Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04904614	A1 andere Population
14.	NCT05041426	An Open-label Pilot Protocol to Evaluate the Efficacy of Letemovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Adult Lung Transplant Recipients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05041426	A1 andere Population
15.	NCT05362916	Influence of a 3-month Letemovir Treatment on Gut Inflammation in ART-treated HIV-infected Persons in an Open Labelled Controlled Randomized Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05362916	A1 andere Population
16.	NCT05432778	Cytomegalovirus Prophylaxis With Letemovir in Heart Transplant Recipients: A Non-randomized Cohort Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05432778	A1 andere Population
17.	NCT05626530	A Pilot Trial of the Tolerability and Clinical Effectiveness of Letemovir When Used for Secondary Prophylaxis to Prevent Recurrent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05626530	A1 andere Population
18.	NCT05656599	Immune Reconstitution to Cytomegalovirus After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Impact of Clinical Factors and Therapy Strategies. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05656599	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
19.	NCT05711667	Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05711667	A1 andere Population
20.	NCT05763823	A Phase 3, Open Label, Single-Arm Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Cytomegalovirus (CMV) Infection in Chinese Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05763823	A3 andere Vergleichstherapie
21.	NCT05789615	Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Haploidentical Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Single-center Real-world Data in China. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05789615	A3 andere Vergleichstherapie
22.	NCT05914675	Efficacy and Safety of Letermovir for Primary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection After HLA-haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05914675	A5 anderer Studientyp
23.	NCT05914701	Efficacy and Safety of Letermovir for Secondary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection After HLA-haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05914701	A5 anderer Studientyp
24.	NCT05969743	Letermovir Prophylaxis for CMV in Patients With Graft-versus-host Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: a Proof of Concept Multicenter Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05969743	A5 anderer Studientyp
25.	NCT06001320	Historical Controlled, Single Center Open Label Pilot Comparing the Effectiveness and Tolerability of De-novo Initiation of Letermovir Versus Valganciclovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in AA Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06001320	A1 andere Population
26.	NCT06021210	Letermovir for the Prevention of Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Cell Transplant Recipients Based on the Outcome of Metagenomic Next-Generation Sequencing: a Phase 2, Open Label, Single-Arm Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum:	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		18.09.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06021210	
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
27.	2017-001055-30	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letemovir) Versus Valganciclovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Disease in Adult Kidney Transplant Recipients. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001055-30	A1 andere Population
28.	2018-001038-17	A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of letermovir (LET) prophylaxis when extended from 100 days to 200 days post transplant in cytomegalovirus (CMV) seropositive recipients (R+) of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001038-17	A6 andere Studiendauer
29.	2018-001326-25	A Phase 2b open-label, single-arm study to evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and tolerability of letermovir in pediatric participants from birth to less than 18 years of age at risk of developing CMV infection and/or disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) Updated PIP decision number. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001326-25	A5 anderer Studientyp
30.	2020-002924-35	Prenatal treatment of congenital cytomegalovirus infection with letermovir randomized against valaciclovir. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002924-35	A1 andere Population
31.	2009-013917-91	A randomized, double-blind, placebo controlled trial to evaluate the safety, tolerability and antiviral activity of 12 weeks' treatment with a new antiviral HCMV drug. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013917-91	A2 andere Intervention
32.	2022-001514-18	Cytomegalovirus Prophylaxis with Letermovir in Heart Transplant Recipients: A Non-randomized Cohort Pilot Study. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		search/search?query=2022-001514-18	
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
33.	NCT01063829	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of 12 Weeks' Treatment With a New Antiviral HCMV Drug. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01063829	A2 andere Intervention
34.	NCT03443869	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letermovir) Versus Valganciclovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Disease in Adult Kidney Transplant Recipients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03443869	A1 andere Population
35.	EUCTR2017-001055-30-AT	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letermovir) Versus Valganciclovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Disease in Adult Kidney Transplant Recipients - LET vs VGCV for Prevention of CMV disease in Kidney Transplant Recipients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001055-30-AT	A1 andere Population
36.	EUCTR2017-001055-30-ES	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letermovir) Versus Valganciclovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Disease in Adult Kidney Transplant Recipients - LET vs VGCV for Prevention of CMV disease in Kidney Transplant Recipients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001055-30-ES	A1 andere Population
37.	NCT03728426	A Phase 2 Study of Letermovir Treatment for Patients Experiencing Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infection or Disease With Concurrent Organ Dysfunction. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03728426	A5 anderer Studientyp
38.	NCT03930615	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Letermovir (LET) Prophylaxis When Extended From 100 Days to 200 Days Post-transplant in Cytomegalovirus (CMV) Seropositive Recipients (R+) of an Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT). ICTRP.	A6 andere Studiendauer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03930615	
39.	EUCTR2018-001038-17-DE	A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of letermovir (LET) prophylaxis when extended from 100 days to 200 days post transplant in cytomegalovirus (CMV) seropositive recipients (R+) of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001038-17-DE	A6 andere Studiendauer
40.	EUCTR2018-001038-17-ES	A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of letermovir (LET) prophylaxis when extended from 100 days to 200 days post transplant in cytomegalovirus (CMV) seropositive recipients (R+) of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001038-17-ES	A6 andere Studiendauer
41.	EUCTR2018-001038-17-FR	A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of letermovir (LET) prophylaxis when extended from 100 days to 200 days post transplant in cytomegalovirus (CMV) seropositive recipients (R+) of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001038-17-FR	A6 andere Studiendauer
42.	EUCTR2018-001038-17-GB	A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of letermovir (LET) prophylaxis when extended from 100 days to 200 days post transplant in cytomegalovirus (CMV) seropositive recipients (R+) of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) - LET extension post transplant for prevention of CMV infection in HSCT. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001038-17-GB	A6 andere Studiendauer
43.	EUCTR2018-001326-25-DE	A Phase 2b open-label, single-arm study to evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and tolerability of letermovir in pediatric participants from birth to less than 18 years of age at risk of developing CMV infection and/or disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) Updated PIP decision number: P/0362/2019. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.09.2023].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001326-25-DE	
44.	EUCTR2018-001326-25-ES	A Phase 2b open-label, single-arm study to evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and tolerability of letermovir in pediatric participants from birth to less than 18 years of age at risk of developing CMV infection and/or disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001326-25-ES	A5 anderer Studientyp
45.	NCT04017962	An Open-label, Single-arm Study of Letermovir (LTV) for Prevention of Recurrent CMV Infection in High-risk Hematopoietic Cell Transplant (HCT) Recipients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017962	A5 anderer Studientyp
46.	NCT04060277	A Phase II Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Protective Function of CMV-MVA Triplex Vaccine in Adult Recipients of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060277	A3 andere Vergleichstherapie
47.	NCT04129398	A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Clinical Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Adult Japanese Kidney Transplant Recipients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04129398	A1 andere Population
48.	NCT04312841	Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Patients With Hematological Malignancies Treated With Alemtuzumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04312841	A1 andere Population
49.	NCT04732260	Prenatal Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection With Letermovir Randomized Against Valaciclovir - STEP 1. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732260	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50.	EUCTR2020-002924-35-FR	Prenatal treatment of congenital cytomegalovirus infection with letermovir randomized against valaciclovir - CYMEVAL III. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002924-35-FR	A1 andere Population
51.	NCT05446571	Prenatal Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection With Letermovir Randomized Against Valaciclovir (Step 2). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05446571	A1 andere Population
52.	NCT04840199	Randomized, Controlled Trial to Evaluate the Anti-inflammatory Efficacy of Letermovir (Prevymis) in Adults With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 and Asymptomatic Cytomegalovirus (CMV) Who Are on Suppressive ART and Its Effect on Chronic Inflammation, HIV Persistence, and Other Clinical Outcomes. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840199	A1 andere Population
53.	NCT04904614	Evaluation of the Tolerability and Clinical Effectiveness of Letermovir in Heart Transplantation. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04904614	A1 andere Population
54.	NCT05041426	An Open-label Pilot Protocol to Evaluate the Efficacy of Letermovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Adult Lung Transplant Recipients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041426	A1 andere Population
55.	NCT05362916	Influence of a 3-month Letermovir Treatment on Gut Inflammation in ART-treated HIV-infected Persons in an Open Labelled Controlled Randomized Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05362916	A1 andere Population
56.	NCT05626530	A Pilot Trial of the Tolerability and Clinical Effectiveness of Letermovir When Used for Secondary Prophylaxis to Prevent Recurrent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgr und
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05626530	
57.	NCT05656599	Immune Reconstitution to Cytomegalovirus After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Impact of Clinical Factors and Therapy Strategies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05656599	A5 anderer Studientyp
58.	NCT05711667	Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05711667	A1 andere Population
59.	NCT05763823	A Phase 3, Open Label, Single-Arm Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Cytomegalovirus (CMV) Infection in Chinese Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05763823	A3 andere Vergleichstherapie
60.	NCT05789615	Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Haploidentical Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Single-center Real-world Data in China. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05789615	A3 andere Vergleichstherapie
61.	NCT05914675	Efficacy and Safety of Letermovir for Primary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection After HLA-haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05914675	A5 anderer Studientyp
62.	NCT05914701	Efficacy and Safety of Letermovir for Secondary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection After HLA-haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05914701	A5 anderer Studientyp
63.	NCT06001320	Historical Controlled, Single Center Open Label Pilot Comparing the Effectiveness and Tolerability of De-novo Initiation of Letermovir Versus Valganciclovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in AA Kidney Transplant Recipients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06001320	
64.	NCT06021210	Letermovir for the Prevention of Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Cell Transplant Recipients Based on the Outcome of Metagenomic Next-Generation Sequencing: a Phase 2, Open Label, Single-Arm Clinical Trial. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06021210	A5 anderer Studientyp
65.	EUCTR2009-013917-91-DE	A randomized, double-blind, placebo controlled trial to evaluate the safety, tolerability and antiviral activity of 12 weeks' treatment with a new antiviral HCMV drug. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013917-91-DE	A2 andere Intervention
66.	JPRN-jRCT2080224721	No title available. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224721	A6 andere Studiendauer
67.	JPRN-jRCT2080224932	No title available. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224932	A5 anderer Studientyp
68.	JPRN-jRCT2080225146	No title available. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 18.09.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225146	A5 anderer Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-120 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-120 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-8228-001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Im Rahmen der Studie MK-8228-001 wird untersucht, ob Letermovir gegenüber Placebo das Risiko einer Cytomegalievirus(CMV)–Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT) verringern kann. Untersucht werden soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie MK-8228-001 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir gegenüber Placebo zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT. Das Zuteilungsverhältnis ist 2:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen nach Studienbeginn. Keine Änderungen nach Datenbankschluss.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 18 Jahre am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung • Seropositiv auf CMV innerhalb eines Jahres vor allo-HSCT • Erhalt einer ersten allo-HSCT (Transplantation von Knochenmark, peripheren Blutstammzellen oder Nabelschnurblut) innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • CMV-DNA unterhalb der Nachweisgrenze in einer Plasmaprobe innerhalb von 5 Tagen vor Randomisierung • Sehr geringe Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden oder ein Kind zu zeugen, anhand mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Frauen ohne Reproduktionspotenzial

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Menopause, bilaterale Ovariectomie, bilaterale Ligatur der Tuben)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Männer ohne Reproduktionspotenzial (Vasectomie) ○ Männer und Frauen mit Reproduktionspotenzial bei sexueller Enthaltsamkeit oder Verwendung von mindestens zwei akzeptierten Verhütungsmethoden ab dem Tag der Randomisierung bis 90 Tage nach dem letzten Tag der Einnahme der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Fähigkeit die Fragebögen und Patiententagebücher zu lesen, zu verstehen und auszufüllen • Fähigkeit die Informationen bezüglich der Studienprozeduren, alternativen Behandlungen und mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken zu verstehen und seine schriftliche Einverständniserklärung zu geben <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Früherer Erhalt einer allo-HSCT (autologe HSCT ist zugelassen) • CMV-Endorganerkrankung innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung • CMV-Virämie (CMV-DNA detektierbar aber nicht quantifizierbar oder detektierbar und quantifizierbar durch das Zentrallabor) zwischen Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder Durchführung der HSCT bis Randomisierung • Erhalt folgender Therapien 7 Tage vor Screening oder beabsichtigte Anwendung während der Studie: Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Aciclovir in Dosen > 3.200 mg oral/Tag, Valaciclovir in Dosen > 3.000 mg oral/Tag, Famiciclovir in Dosen > 1.500 mg oral/Tag • Erhalt folgender Therapien 30 Tage vor Screening oder beabsichtigte Anwendung während der Studie: Cidofovir, CMV Hyper-Immunglobulin,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>jedwedes andere gegen CMV-Viren wirkende Prüfpräparat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vermutete oder bekannte Überempfindlichkeit gegen aktive oder inaktive Inhaltsstoffe von Letermovir • Schwere Leberbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klasse C) innerhalb 5 Tagen vor Randomisierung • AST und ALT > 5×ULN innerhalb 5 Tagen vor Randomisierung • Serum-Bilirubin > 2,5×ULN innerhalb 5 Tagen vor Randomisierung • Nierenerkrankung im Endstadium mit Kreatinin-Clearance < 10 ml/min (berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel) innerhalb 5 Tagen vor Randomisierung • Sowohl moderate Leber- als auch Nierenschädigung (Child-Pugh-Klasse C, Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) • Unkontrollierte Infektion am Tag der Randomisierung • Notwendigkeit der Beatmung oder hämodynamisch instabil am Tag der Randomisierung • Positiv auf HIV/HCV/HBV RNA oder Antikörper getestet • Aktive solide Tumoren außer Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom sowie dem zu behandelnden Tumor (z. B. lymphoide Tumoren) • Schwangere Frauen oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen, stillende Frauen oder Frauen, die beabsichtigen zu stillen, jeweils ab Einverständniserklärung bis 90 Tage nach dem letzten Tag der Studienmedikation • Beabsichtigung Eizellen oder Sperma zu spenden, jeweils ab Einverständniserklärung bis 90 Tage nach dem letzten Tag der Studienmedikation • Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 28 Tagen (oder 5×der Halbwertszeit des Prüfpräparats, falls diese länger ist) vor der ersten Einnahme der Studienmedikation, bei monoklonalen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Antikörpern gilt generell eine 28-tägige Auswaschphase als ausreichend.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühere Teilnahme an dieser oder einer anderen Studie mit Letermovir • Frühere oder während der Studiendauer geplante Teilnahme an einer anderen Studie mit Verabreichung eines Impfstoffs gegen CMV oder einer Therapie gegen CMV • Nahe Verwandtschaft mit Prüfpersonal oder beteiligten Mitarbeiter:innen des Sponsors • Gebrauch von Drogen oder Alkoholabhängigkeit innerhalb eines Jahres vor Studienteilnahme • Jedweder andere Umstand nach Einschätzung der Prüffärztin/des Prüffarztes, der die Ergebnisse der Studie beeinflussen könnte, die Teilnahme behindern könnte oder ein Risiko für den Teilnehmer darstellt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Klinische Phase-III-Studie der MSD Sharp & Dohme GmbH. An 67 Studienzentren wurden Patient:innen randomisiert, diese befinden sich in folgenden Ländern:</p> <p>Belgien, Brasilien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Litauen, Neuseeland, Österreich, Peru, Polen, Rumänien, Schweden, Spanien, Südkorea, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Behandlungsdauer 72-101 Tage, beginnend zwischen dem Tag der Transplantation bis zu 28 Tagen nach Transplantation bis etwa 100 Tage nach Transplantation (Woche 14)</p> <p>Letermovir 480 mg täglich; Letermovir 240 mg täglich bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin oder entsprechendem Placebo</p> <p>Es ist sowohl eine orale als auch eine intravenöse Gabe möglich.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>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/der Patientin) bis Woche 24 nach Transplantation</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit von Letermovir • Zeit bis CMV-Infektion definiert als CMV-Endorganerkrankung oder Einleitung einer präemptiven Therapie gegen CMV bis Woche 14 nach Transplantation • Inzidenz von CMV-Erkrankungen • Inzidenz einer PET wegen CMV-Virämie • Zeit bis PET wegen CMV-Virämie <p>Eine Untersuchung auf CMV musste wöchentlich erfolgen. Die Bestimmung der CMV-Viruslast wurde mittels PCR durchgeführt. Hierzu wurde der einzige in allen teilnehmenden Ländern zugelassene Test, Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan® (CAP/CTM) 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>Alle vermuteten Fälle von CMV-Organerkrankung wurden einem verblindeten Entscheidungskomitee (Clinical Adjudication Committee [CAC]), vorgelegt. In die Analyse gingen die Urteile des CAC ein.</p> <p>UE wurden standardisiert erhoben und in Schweregrade eingeteilt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Basierend auf den Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 35 % der Patient:innen erleiden nach Transplantation eine CMV-Infektion • Letermovir senkt dieses Risiko auf die Hälfte (17 %) • 20 % der Patient:innen brechen die Studie aus anderen Gründen als virologisches Versagen ab <p>Aufgrund der Imputation der fehlenden virologischen Ereignisse als virologische Versager wird die Fallzahlplanung mit erwarteten CMV-Infektionsraten von 55 %</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>im Placebo-Arm und 37 % im Letermovir-Arm durchgeführt.</p> <p>Daraus ergibt sich eine Fallzahl von 540 Patient:innen (180 Patient:innen im Placebo-Arm, 360 Patient:innen im Letermovir-Arm).</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass etwa 15 % der Patient:innen wegen nachweisbarer CMV-DNA an Tag 1 der Studie aus der Analyse ausgeschlossen werden, sodass im FAS etwa 459 Patient:innen (153 Patient:innen im Placebo Arm, 306 Patient:innen im Letermovir-Arm) enthalten sein werden.</p> <p>Die statistische Power liegt mit einer Interimsanalyse bei 90,5 %.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wird eine Futility-Interimsanalyse durchgeführt, wenn 40 % der Patient:innen die Behandlung abgeschlossen oder abgebrochen haben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mittels Interaktives Voice-Response-System (IVRS)/Interaktives Web-Response-System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierte Randomisierung nach Risiko einer CMV-Reaktivierung (gering versus hoch) und Studienzentrum
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die zentrale Randomisierung mittels IVRS/IWRS stellt die Geheimhaltung der Behandlungsfolge und der Zuteilung sicher.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Randomisierung mittels IVRS/IWRS
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) ja b) ja c) ja</p> <p>Verblindete Zuteilung mittels IVRS/IWRS</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Gabe von Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen zu den Tabletten der Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Infusionslösung des Wirkstoffs sowie des Placebos wurde in blickdichten Hüllen verpackt. Ein unverblindeter Pharmazeut/ eine unverblindete Pharmazeutin oder geeignetes Studienpersonal verabreichte die Lösung intravenös. Diese Person war nicht in die Untersuchung der Patient:innen involviert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Mantel-Haenszel-Test mit Kontinuitätskorrektur stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. hoch). Es werden Cochran- Mantel-Haenszel-Gewichte verwendet, um die Gruppendifferenzen über die Strata hinweg zu berechnen. Analysepopulation: FAS Imputation: Studienabbrecher werden als virologische Versager gewertet.</p> <p><u>Sekundäre Effektivitäts-Endpunkte:</u> Erster, dritter und vierter sekundärer Endpunkt (Sicherheit und Verträglichkeit von Letermovir, Inzidenz von CMV-Erkrankungen und Inzidenz einer PET wegen CMV-Virämie): Die Auswertung erfolgt analog zum primären Endpunkt. Zweiter und fünfter sekundärer Endpunkt (Zeit bis CMV-Infektion definiert als CMV-Organerkrankung oder Beginn einer PET gegen CMV bis Woche 14 nach Transplantation und Zeit bis PET wegen CMV-Virämie): Kaplan-Meier-Methode und stratifizierter Log-Rank-Test</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u> Für alle Sicherheitsendpunkte wird eine deskriptive Statistik sowie ein Punktschätzer berechnet. Für die Endpunkte Gesamt UE, UE mit Bezug zur Studienmedikation, SUE, SUE mit Bezug zur Studienmedikation, Therapieabbruch aufgrund UE und UE, die bei ≥ 4 Patient:innen in mindestens einem der Studienarme aufgetreten sind, wird zusätzlich ein 95 %-KI für den Vergleich der Behandlungsarme berechnet. Es wurde kein UE definiert, für das auch ein p-Wert berechnet werden sollte.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wird eine Sensitivitätsanalyse des FAS zuzüglich denjenigen Patient:innen, die an Tag 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wegen nachweisbarer CMV-DNA ausgeschlossen wurden, durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 570 Patient:innen Davon in den Letermovir-Arm: 376 Patient:innen Davon in den Placebo-Arm: 194 Patient:innen b) Letermovir-Arm: 373 Patient:innen Placebo-Arm: 192 Patient:innen c) Letermovir-Arm: 325 Patient:innen Placebo-Arm: 170 Patient:innen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden gemäß Studienprotokoll diejenigen Patient:innen von der Analyse ausgeschlossen, bei denen an Tag 1 CMV-DNA nachgewiesen werden konnte. Dies war bei 48 Patient:innen im Letermovir-Arm der Fall sowie bei 22 Patient:innen im Placebo-Arm.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten/der ersten Patientin: 20. Juni 2014 Letzte Visite des letzten Patienten/der letzten Patientin: 21. November 2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

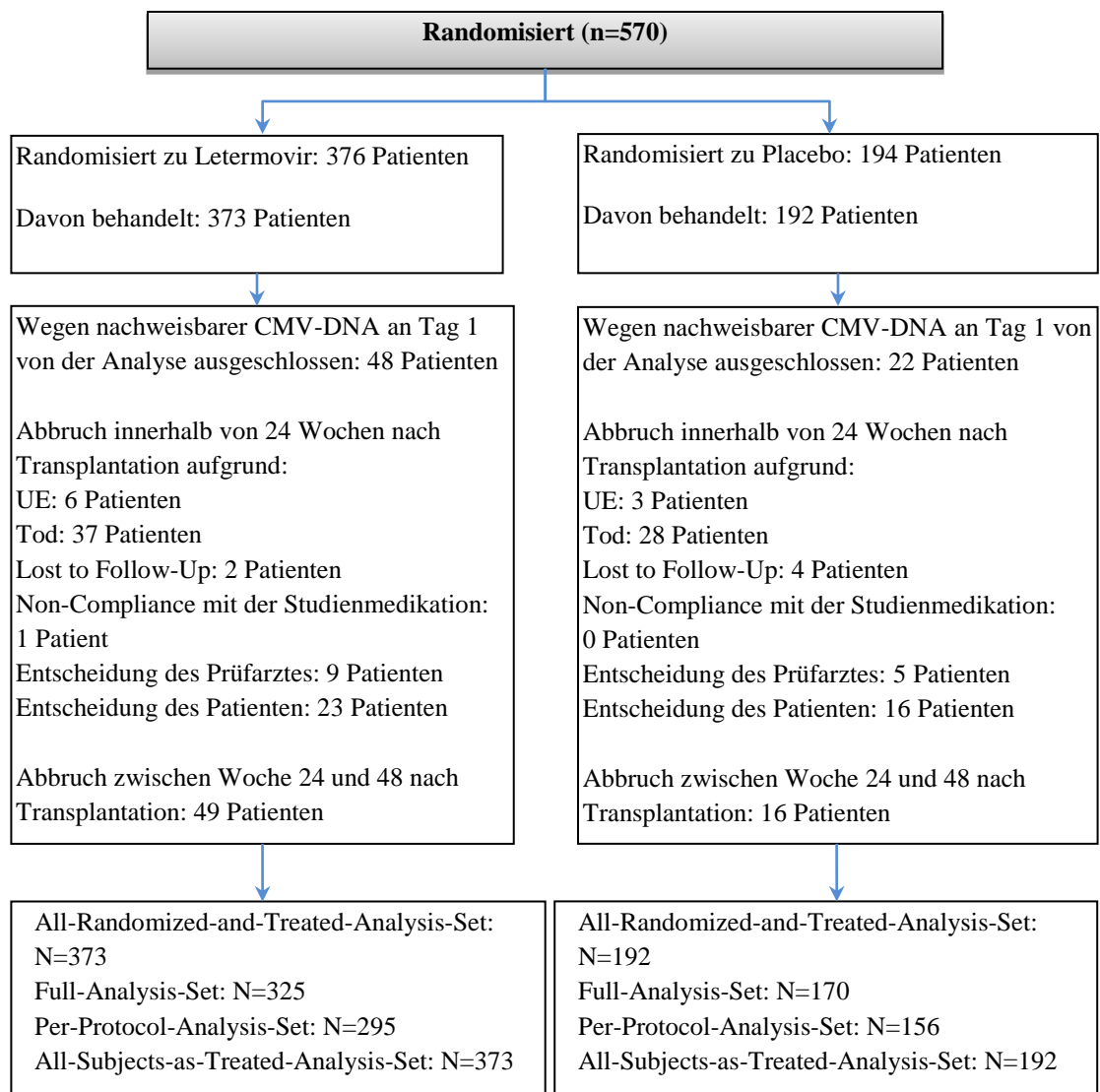


Abbildung 28: Flow-Chart der Studie MK-8228-001

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-8228-001

Studie: MK-8228-001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient Report Date: 16. February 2017 Revised Report Date: 31. March 2017	CSR 24W
A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient Report Date: 31. May 2017 Revised Report Date: 05. June 2017	CSR 48W

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung mittels IVRS/IWRS.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung mittels IVRS/IWRS

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität (operationalisiert als Gesamtmortalität und CMV-assoziierte Mortalität)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Klinisch bedeutsame CMV-Infektion**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Bakterielle und fungale Infektionen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Akute und chronische GvHD**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Engraftment**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft. Die Einschätzung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS erfolgte durch verblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Werten, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Sollten die fehlenden Werte nicht zufällig sein, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT BMT**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft. Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch verblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Werten, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Sollten die fehlenden Werte nicht zufällig sein, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der einheitlichen Erhebung (Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities) der UE wird das Verzerrungspotential aller Operationalisierungen gemeinsam betrachtet.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft. Da es sich bei der Studie um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patient:innen als auch das Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist somit als niedrig anzusehen

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.