

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Letermovir (PREVYMIS®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-]

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| 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 | 31 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung | 33 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 33 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche | 33 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken | 35 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA | 36 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien | 37 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise | 38 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse | 39 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien | 39 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien | 40 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen | 50 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen | 51 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 51 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche | 56 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen | 58 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 58 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 58 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 65 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien | 75 |
| 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT | 195 |
| 4.3.2 Weitere Unterlagen | 196 |
| 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 196 |
| 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien | 200 |
| 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen | 203 |
| 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens | 205 |
| 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 205 |
| 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß | 206 |
| 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 213 |
| 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 213 |
| 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche | 213 |

| | | |
|--|--|------------|
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 214 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 214 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 214 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 215 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 220 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 223 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 225 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 226 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 237 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 246 |
| Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse | | 268 |

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: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Studie MK-8228-002 (Analysezeitpunkt: Woche 52 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..... | 32 |
| Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten..... | 41 |
| Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) | 49 |
| Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 | 54 |
| Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 59 |
| Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 60 |
| Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 62 |
| Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 63 |
| Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 64 |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 66 |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 68 |
| Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 69 |
| Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 72 |
| Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 75 |
| Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 76 |
| Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität | 80 |
| Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 80 |
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 81 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts CMV-Erkrankung..... | 84 |
| Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 85 |
| Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt CMV-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 86 |
| Tabelle 4-24: Zusätzliche Auswertungen für den Endpunkt CMV-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 86 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt CMV-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TTE-Analyse bis zu Woche 52)..... | 87 |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt CMV-Syndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 88 |
| Tabelle 4-27: Einzelkomponenten des Endpunkts CMV-Syndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 89 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt CMV-Endorganerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 89 |
| Tabelle 4-29: Ergänzende Ergebnisse der Einzelkomponenten des Endpunkts CMV-Endorganerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 90 |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats..... | 91 |
| Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 91 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 92 |
| Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)..... | 95 |
| Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 96 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 96 |
| Tabelle 4-36: Operationalisierung der Endpunkte Wiedereinweisung ins Krankenhaus und Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung..... | 98 |
| Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte Wiedereinweisung ins Krankenhaus und Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 99 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 100 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 100 |
| Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Opportunistische Infektionen..... | 102 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Opportunistische Infektionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 103 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Opportunistische Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 103 |
| Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Gabe von G-CSF | 105 |
| Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Gabe von G-CSF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 106 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Gabe von G-CSF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 106 |
| Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS..... | 108 |
| Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 109 |
| Tabelle 4-48: 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 | 110 |
| Tabelle 4-49: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D VAS aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 110 |
| Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 | 113 |
| Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 114 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Körperliche Funktionsfähigkeit) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 115 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Körperliche Rollenfunktion) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 116 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Körperliche Schmerzen) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 116 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 117 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Vitalität) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 117 |
| Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Soziale Funktionsfähigkeit) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 118 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Emotionale Rollenfunktion) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 118 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Psychisches Wohlbefinden) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 119 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Körperlicher Summenscore) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 119 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Psychischer Summenscore) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 120 |
| Tabelle 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 120 |
| Tabelle 4-63: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Körperliche Rollenfunktion des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 122 |
| Tabelle 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Körperliche Schmerzen des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 123 |
| Tabelle 4-65: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 125 |
| Tabelle 4-66: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Vitalität des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 127 |
| Tabelle 4-67: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Soziale Funktionsfähigkeit des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 129 |
| Tabelle 4-68: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Emotionale Rollenfunktion des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 131 |
| Tabelle 4-69: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Psychisches Wohlbefinden des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 133 |
| Tabelle 4-70: Auswertung über den Studienverlauf des Körperlichen Summenscores des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 135 |
| Tabelle 4-71: Auswertung über den Studienverlauf des Psychischen Summenscores des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 137 |
| Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten .. | 141 |
| Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 143 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 144 |
| Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)..... | 146 |
| Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... | 147 |
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 148 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 150 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 151 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 152 |
| Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | 154 |
| Tabelle 4-82: Definition der CTCAE-Schwellenwerte vom NIH..... | 154 |
| Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 155 |
| Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Leukopenie und/oder Neutropenie (PT) gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 156 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Leukopenie und/oder Neutropenie (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 157 |
| Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Leukopenie und/oder Neutropenie (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 157 |
| Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Leukopenie nach CTCAE-Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 158 |
| Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Neutropenie nach CTCAE-Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 159 |
| Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus nach Leukopenie- und/oder Neutropenie-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 160 |
| Tabelle 4-90 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... | 163 |
| Tabelle 4-91: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen..... | 165 |
| Tabelle 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Gesamtmortalität..... | 167 |
| Tabelle 4-93: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt CMV-Erkrankung | 168 |
| Tabelle 4-94: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt CMV-Syndrom | 168 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-95: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt CMV-Endorganerkrankung | 169 |
| Tabelle 4-96: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt CMV-Erkrankung (TTE-Analyse)..... | 170 |
| Tabelle 4-97: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats | 170 |
| Tabelle 4-98: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für das Ereignis ≥ 20 % Rückgang der post-Transplant eGFR von Woche 4 bis Woche 28 nach Transplantation..... | 171 |
| Tabelle 4-99: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für das Ereignis Akute Nierentransplantatabstoßung | 171 |
| Tabelle 4-100: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für das Ereignis Transplantatverlust | 172 |
| Tabelle 4-101: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für das Ereignis eGFR < 60 ml/min/1.73m ² | 172 |
| Tabelle 4-102: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) | 173 |
| Tabelle 4-103: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus..... | 174 |
| Tabelle 4-104: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung..... | 174 |
| Tabelle 4-105: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Opportunistische Infektionen..... | 175 |
| Tabelle 4-106: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Gabe von G-CSF..... | 175 |
| Tabelle 4-107: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS . | 176 |
| Tabelle 4-108: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 | 177 |
| Tabelle 4-109: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten | 178 |
| Tabelle 4-110: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)..... | 179 |
| Tabelle 4-111: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)..... | 180 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-112: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)..... | 180 |
| Tabelle 4-113: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Leukopenie und/oder Neutropenie (PT) gesamt..... | 181 |
| Tabelle 4-114: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Schwerwiegende Leukopenie und/oder Neutropenie (PT)..... | 182 |
| Tabelle 4-115: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Schwere Leukopenie und/oder Neutropenie (PT)..... | 182 |
| Tabelle 4-116: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Leukopenie nach CTCAE-Schweregrad..... | 183 |
| Tabelle 4-117: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Neutropenie nach CTCAE-Schweregrad..... | 183 |
| Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Akute Nierentransplantatabstoßung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 185 |
| Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 187 |
| Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Opportunistische Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.... | 189 |
| Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Psychischen Summenscore aus dem Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 191 |
| Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 192 |
| Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die PT Dyspnoe für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 193 |
| Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Leukopenie nach CTCAE-Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 194 |
| Tabelle 4-125: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 197 |
| Tabelle 4-126: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 197 |
| Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 198 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 198 |
| Tabelle 4-129: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 199 |
| Tabelle 4-130: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 201 |
| Tabelle 4-131: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 201 |
| Tabelle 4-132: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 202 |
| Tabelle 4-133: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 202 |
| Tabelle 4-134: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. | 204 |
| Tabelle 4-135: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 204 |
| Tabelle 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 213 |
| Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-8228-002 | 237 |
| Tabelle 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-8228-002 | 247 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung)..... | 53 |
| Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 61 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt CMV-Erkrankung der Studie MK-8228-002..... | 88 |
| Abbildung 4: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 112 |
| Abbildung 5: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Körperliche Funktionsfähigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 121 |
| Abbildung 6: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Körperliche Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 123 |
| Abbildung 7: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Körperliche Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 125 |
| Abbildung 8: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 127 |
| Abbildung 9: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Vitalität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 129 |
| Abbildung 10: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Soziale Funktionsfähigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 131 |
| Abbildung 11: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Emotionale Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 133 |
| Abbildung 12: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Psychisches Wohlbefinden zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 135 |
| Abbildung 13: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Körperlichen Summenscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel SE: Standardfehler; SF-36v2: Short-Form 36 Version 2..... | 137 |

Abbildung 14: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Psychischen Summenscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel SE: Standardfehler; SF-36v2: Short-Form 36 Version 2..... 139

Abbildung 15: Flow-Chart der Studie MK-8228-002..... 245

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ACV | Aciclovir |
| ADA | American Diabetes Association |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AMICe | Arzneimittel-Informationssystem |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ANC | Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl) |
| APaT | All-Participants-as-Treated |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BSA | Body Surface Area (Körperoberfläche) |
| CAC | Clinical Adjudication Committee |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel |
| CMV | Cytomegalievirus/-viren |
| CoA | Coenzym A |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| COVID-19 | Coronavirus-Krankheit-2019 |
| CrCl | Kreatinin-Clearance |
| CsA | Ciclosporin A |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| D+ | Donor+ (seropositiver Spender/seropositive Spenderin) |
| dFDR | Double False Discovery Rate |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| DNA | Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure) |
| ECI | Events of Clinical Interest |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| eGFR | Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) |
| EMA | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur) |
| EMBASE | Excerpta Medica Database |
| EQ-5D VAS | EuroQoL 5 Dimensions Visual Analog Scale |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| EU-CTR | EU Clinical Trials Register |
| FAS | Full-Analysis-Set |
| FDR | False Discovery Rate |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GCV | Ganciclovir |
| G-CSF | Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor) |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HMG | 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl |
| 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 |
| LLN | Lower Limit of Normal |
| MCS | Mental Component Summary (psychischer Summenscore) |
| MEDLINE | Medical Literature Analyses and Retrieval System Online |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| mg | Milligramm |
| MID | Minimal Important Difference |
| N | Anzahl der Patient:innen |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| n | Patient:innen mit Ereignis |
| n. a. | Not applicable (nicht anwendbar) |
| n. c. | Not calculated (nicht berechnet) |
| NIH | National Institute of Health |
| NODAT | New Onset of Diabetes After Transplantation (neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation) |
| n. p. | Not performed (nicht durchgeführt) |
| n. s. | Nicht signifikant |
| OF | Observed Failure |
| OR | Odds Ratio |
| PCS | Physical Component Summary (körperlicher Summenscore) |
| p. o. | Per oral |
| PRO | Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte) |
| PT | Preferred Terms |
| Q1 | Erstes Quartil |
| Q3 | Drittes Quartil |
| R- | Recipient- (seronegativer Empfänger/seronegative Empfängerin) |
| RCT | Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RNA | Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure) |
| RR | Relatives Risiko |
| SD | Standard Deviation (Standardabweichung) |
| SE | Standard Error (Standardfehler) |
| SF-36v2 | Short form 36 Version 2 |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMQs | Standardised MedDRA Queries |
| SOC | System Organ Class (Systemorganklasse) |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| TTE | Time-To-Event |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ULN | Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normalbereichs) |
| VAS | Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala) |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| VZV | Varizella-Zoster-Virus |
| WBC | White Blood Cell (Leukozytenzellzahl) |
| 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

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens sowie des medizinischen Zusatznutzens von Letermovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung im Vergleich zu Valganciclovir bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] einer Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern [D+].

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und wählt Valganciclovir für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). 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-8228-002 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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-seronegative Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen [D+] | Nicht E1 |
| E2 Prüflintervention | Letermovir (PREVYMIS®) Monotherapie oral oder i. v. 480 mg 1x täglich oder 240 mg 1x täglich bei gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe | Nicht E2 |
| E3 Vergleichsintervention | Valganciclovir | 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. CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; i. v.; intravenös; 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 des 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.

Die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen 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 anstatt des Relativen Risikos angegeben. Für den primären Endpunkt CMV-Erkrankung wird zusätzlich eine Time-To-Event (TTE)-Analyse mit der 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.

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 Geschlecht, Alter und Region dargestellt. Zudem werden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen nach Induktionstherapie berichtet. Für den primären Endpunkt CMV-Erkrankung werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale dargestellt.

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-8228-002 zur Verfügung. Die Studie MK-8228-002 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir gegenüber der Therapie mit Valganciclovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe einer hochzytolytischen, anti-lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion) in die zwei Studienarme.

Die Studie MK-8228-002 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse der Studie MK-8228-002 zusammengefasst. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Studie MK-8228-002 (Analysezeitpunkt: Woche 52 nach Transplantation)

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | | |
|--|------------------|----------------------------------|---|----------------------------------|--|---|--|-------------------------|
| | N | Patient:innen mit Ereignis n (%) | N | Patient:innen mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI] | p-Wert ^{c,d,m} | | |
| Mortalität | | | | | | | | |
| Gesamtmortalität | 289 ^h | 4 (1,4) | 297 ^h | 3 (1,0) | 1,41 [0,32; 6,33] | 0,651 | | |
| Morbidität | | | | | | | | |
| | N | Patient:innen mit Ereignis n (%) | N | Patient:innen mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI] | p-Wert ^{c,d,m} | | |
| CMV-Erkrankung ^l | 289 ^h | 30 (10,4) | 297 ^h | 35 (11,8) | 0,88 [0,56; 1,40] | 0,599 | | |
| CMV-Syndrom ^l | 289 ^h | 24 (8,3) | 297 ^h | 34 (11,4) | 0,73 [0,44; 1,19] | 0,209 | | |
| CMV-Endorganerkrankung ^l | 289 ^h | 6 (2,1) | 297 ^h | 1 (0,3) | 4,42 [0,99; 19,61] | 0,051 | | |
| | N | Patient:innen mit Ereignis n (%) | Mediane Ereigniszeit ^{e,f} [95 %-KI] | N | Patient:innen mit Ereignis n (%) | Mediane Ereigniszeit ^{e,f} [95 %-KI] | Hazard Ratio ^d [95 %-KI] | p-Wert ^{c,d,m} |
| CMV-Erkrankung (TTE-Analyse) | 289 ^h | 30 (10,4) | Nicht erreicht [-; -] | 297 ^h | 35 (11,8) | Nicht erreicht [-; -] | 0,90 [0,56; 1,47] | 0,685 |
| | N | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | N | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI] | p-Wert ^{c,d,m} |
| Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantates | 289 ^h | 192 (66,4) | | 297 ^h | 205 (69,0) | | 0,96 [0,86; 1,07] | 0,484 |
| ≥20 % Rückgang der post-Transplant eGFR von Woche 4 bis Woche 28 nach Transplantation ^g | 289 ^h | 190 (58,5) | | 297 ^h | 103 (60,6) | | 0,88 [0,65; 1,19] | 0,403 |
| Akute Nierentransplantat-abstoßung | 289 ^h | 23 (8,0) | | 297 ^h | 20 (6,7) | | 1,17 [0,66; 2,09] | 0,586 |
| Transplantatverlust | 289 ^h | 2 (0,7) | | 297 ^h | 6 (2,0) | | 0,37 [0,09; 1,51] | 0,167 |
| eGFR <60 mL/min/1.73m2 ^g | 289 ^h | 168 (58,1) | | 297 ^h | 184 (62,0) | | 0,94 [0,82; 1,07] | 0,334 |
| Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) | 289 ^h | 18 (6,2) | | 297 ^h | 20 (6,7) | | 0,92 [0,50; 1,69] | 0,782 |
| Wiedereinweisung ins Krankenhaus | 289 ^h | 127 (43,9) | | 297 ^h | 151 (50,8) | | 0,87 [0,73; 1,03] | 0,098 |
| Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung | 289 ^h | 35 (12,1) | | 297 ^h | 34 (11,4) | | 1,06 [0,68; 1,65] | 0,796 |
| Opportunistische Infektionen | 289 ^h | 47 (16,3) | | 297 ^h | 51 (17,2) | | 0,95 [0,66; 1,36] | 0,779 |
| Gabe von G-CSF während der Behandlung | 289 ^h | 13 (4,5) | | 297 ^h | 50 (16,8) | | 0,27 [0,15; 0,48] | < 0,001 |
| Gabe von G-CSF während der gesamten Studiendauer | 289 ^h | 21 (7,3) | | 297 ^h | 56 (18,9) | | 0,39 [0,24; 0,62] | < 0,001 |

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

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|---|------------------|--|------------------|--|--|-------------------------|
| | N | Patient:innen mit Ereignis n (%) | N | Patient:innen mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI] | p-Wert ^{c,d,m} |
| Gesundheitszustand anhand der EQ- 5D VAS | 284 ⁱ | 100 (35,2) | 292 ⁱ | 98 (33,3) | 1,06 [0,84; 1,32] | 0,639 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 | | | | | | |
| Körperliche Funktionsfähigkeit | 284 ⁱ | 136 (47,9) | 292 ⁱ | 141 (48,3) | 0,99 [0,84; 1,17] | 0,910 |
| Körperliche Rollenfunktion | 284 ⁱ | 125 (44,0) | 292 ⁱ | 118 (40,4) | 1,09 [0,90; 1,32] | 0,385 |
| Körperliche Schmerzen | 284 ⁱ | 119 (41,9) | 292 ⁱ | 106 (36,3) | 1,15 [0,94; 1,41] | 0,172 |
| Allgemeine Gesundheitswahrnehmung | 284 ⁱ | 88 (31,0) | 292 ⁱ | 74 (25,3) | 1,22 [0,94; 1,59] | 0,134 |
| Vitalität | 284 ⁱ | 115 (40,5) | 292 ⁱ | 99 (33,9) | 1,19 [0,96; 1,48] | 0,105 |
| Soziale Funktionsfähigkeit | 284 ⁱ | 88 (31,0) | 292 ⁱ | 83 (28,4) | 1,09 [0,85; 1,40] | 0,507 |
| Emotionale Rollenfunktion | 284 ⁱ | 64 (22,5) | 292 ⁱ | 60 (20,5) | 1,10 [0,80; 1,50] | 0,567 |
| Psychisches Wohlbefinden | 284 ⁱ | 69 (24,3) | 292 ⁱ | 67 (22,9) | 1,06 [0,79; 1,42] | 0,710 |
| Körperlicher Summenscore (PCS) | 284 ⁱ | 120 (42,3) | 292 ⁱ | 101 (34,6) | 1,22 [0,99; 1,50] | 0,061 |
| Psychischer Summenscore (MCS) | 284 ⁱ | 33 (11,6) | 292 ⁱ | 44 (15,1) | 0,77 [0,51; 1,18] | 0,227 |
| Nebenwirkungen^k | | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten | | | | | | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 292 ^j | 98 (33,56) | 292 ^j | 101 (34,01) | 0,99 [0,79; 1,24] | 0,909 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse | 292 ^j | 86 (29,45) | 292 ^j | 97 (32,66) | 0,90 [0,71; 1,15] | 0,401 |
| Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse | 292 ^j | 12 (4,11) | 292 ^j | 36 (12,12) | 0,34 [0,18; 0,64] | < 0,001 |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | | | | | | |
| Schwerwiegende Leukopenie (PT) | 292 ^j | 2 (0,68) | 297 ^j | 9 (3,03) | 0,23 [0,05; 1,04] | 0,036 |
| Schwerwiegende Neutropenie (PT) | 292 ^j | 2 (0,68) | 297 ^j | 3 (1,01) | 0,68 [0,11; 4,03] | 0,667 |
| Schwere Leukopenie (PT) | 292 ^j | 3 (1,03) | 297 ^j | 16 (5,39) | 0,19 [0,06; 0,65] | 0,003 |
| Schwere Neutropenie (PT) | 292 ^j | 3 (1,03) | 297 ^j | 6 (2,02) | 0,51 [0,13; 2,01] | 0,326 |
| Leukopenie nach CTCAE-Grad 3 | 292 ^j | 18 (6,16) | 297 ^j | 69 (23,23) | 0,27 [0,16; 0,43] | < 0,001 |
| Leukopenie nach CTCAE-Grad 4 | 292 ^j | 4 (1,37) | 297 ^j | 15 (5,05) | 0,27 [0,09; 0,81] | 0,012 |
| Neutropenie nach CTCAE-Grad 3 | 292 ^j | 12 (4,11) | 297 ^j | 47 (15,82) | 0,26 [0,14; 0,48] | < 0,001 |
| Neutropenie nach CTCAE-Grad 4 | 292 ^j | 7 (2,40) | 297 ^j | 35 (11,78) | 0,20 [0,09; 0,45] | < 0,001 |

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | Valganciclovir | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|--|-------------------------|
| | Patient:innen mit Ereignis N n (%) | Patient:innen mit Ereignis N n (%) | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI] | p-Wert ^{c,d,m} |
| <p>a: Database Lock Date: 27. Juli 2022</p> <p>b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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>c: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test, Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>d: Für den Endpunkt CMV-Erkrankung (TTE-Analyse): Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall), stratifiziert nach Induktionstherapie (Gabe vs. nicht-Gabe)</p> <p>e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>f: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>g: Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf dem Analysezeitpunkt 28 Wochen nach Transplantation</p> <p>h: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set</p> <p>i: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set mit mindestens einer PRO-Auswertung</p> <p>j: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated</p> <p>k: Die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen basiert auf dem Analysezeitpunkt 30 Wochen nach Transplantation</p> <p>l: Für die Auswertung des Endpunkts wird der präspezifizierte Ansatz Observed Failure (OF) für fehlende Daten angewendet, d.h. es werden nur die tatsächlich eingetretenen Ereignisse ohne Berücksichtigung der Studienabbrecher und fehlenden Werte betrachtet.</p> <p>m: Für die Endpunkte aus Kategorie Nebenwirkungen: Basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Im Falle, dass es keine Patient:innen mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe gibt oder alle Patient:innen in beiden Behandlungsarmen Ereignisse aufweisen, wird n.a. berichtet</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; eGFR: estimated glomerular filtration rate; G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; NODAT: New Onset of Diabetes After Transplantation; PCS: Physical Component Summary; PT: Preferred Terms; SF-36v2: Short form 36 Version 2; 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-Erkrankung im Vergleich zu Valganciclovir bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] einer Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern [D+] in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen und wird nachfolgend beschrieben. Dabei wird zur Ableitung des Zusatznutzens der jeweils längste Analysezeitpunkt herangezogen:

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie MK-8228-002 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation sind 1,4 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 1,0 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm verstorben (RR [95 %-KI]: 1,41 [0,32; 6,33]; p = 0,651).

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

Für den Endpunkt Gesamtmortalität ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

CMV-Erkrankung

Für den primären kombinierten Endpunkt CMV-Erkrankung (CMV-Syndrom oder CMV-Endorganerkrankung) zeigt sich zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Das entspricht einer signifikanten Reduktion durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 86 % (RR [95 %-KI]: 0,14 [0,02; 0,80]; p = 0,027). Zu Woche 52 nach Transplantation zeigt sich immer noch ein numerischer Vorteil zugunsten von Letermovir (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,56; 1,40]; p = 0,599).

In der TTE-Analyse zu Woche 52 des kombinierten Endpunkts CMV-Erkrankung konnte der numerische Vorteil von Letermovir gegenüber Valganciclovir (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,56; 1,47]; p = 0,685) bestätigt werden.

Das Verzerrungspotenzial für den kombinierten Endpunkt CMV-Erkrankung ist als niedrig zu bewerten.

CMV-Syndrom

Für den Endpunkt CMV-Syndrom zeigt sich zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Das entspricht einer signifikanten Reduktion durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 86 % (RR [95 %-KI]: 0,14 [0,02; 0,80]; p = 0,027). Zu Woche 52 nach Transplantation zeigt sich immer noch ein numerischer Vorteil zugunsten von Letermovir (RR [95 %-KI]: 0,73 [0,44; 1,19]; p = 0,209).

Für den Endpunkt CMV-Syndrom ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

CMV-Endorganerkrankung

Für den Endpunkt CMV-Endorganerkrankung zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. Keiner der Patient:innen weist zu Woche 28 eine CMV-Endorganerkrankung auf. 52 Wochen nach Transplantation ist bei 2,1 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 0,3 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm eine CMV-Endorganerkrankung aufgetreten (RR [95 %-KI]: 4,42 [0,99; 19,61]; p = 0,051).

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

Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats

Für den kombinierten Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats und dessen Einzelkomponenten zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir.

28 Wochen nach Transplantation wird bei 21,5 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 24,2 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein ≥ 20 %-iger Rückgang der post-Transplant geschätzten glomerulären Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,65; 1,19]; $p = 0,403$) beobachtet. Bei 58,1 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 62 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm wurde eine $eGFR < 60$ ml/min/1.73m² (RR [95 %-KI]: 0,94 [0,82; 1,07]; $p = 0,334$) erfasst.

Eine akute Nierentransplantatabstoßung wird 52 Wochen nach Transplantation bei 8,0 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 6,7 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm festgestellt (RR [95 %-KI]: 1,17 [0,66; 2,09]; $p = 0,586$). Bei 0,7 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 2,0 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ist ein Transplantatverlust aufgetreten (Peto-OR [95 %-KI]: 0,37 [0,09; 1,51]; $p = 0,167$).

Das Verzerrungspotenzial für den kombinierten Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats ist als niedrig zu bewerten.

Für den kombinierten Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)

Für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (New Onset of Diabetes After Transplantation, NODAT) zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation wurde bei 6,2 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 6,7 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) festgestellt (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,50; 1,69]; $p = 0,782$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

Wiedereinweisung ins Krankenhaus

Für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus, sowie der Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation hatten 43,9 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 50,8 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm einen stationären Krankenhausaufenthalt, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache (RR [95 %-KI]: 0,87 [0,73; 1,03]; $p = 0,098$). Bei

Patient:innen, die aufgrund eine CMV-Erkrankung einen stationären Krankenhausaufenthalt hatten, lag der Anteil 52 Wochen nach Transplantation im Letermovir-Arm bei 12,1 % und im Valganciclovir-Arm bei 11,4 % (RR [95 %-KI]: 1,06 [0,68; 1,65]; p = 0,796).

Für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus und Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

Opportunistische Infektionen

Für den Endpunkt Opportunistische Infektionen zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation tritt bei 16,3 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 17,2 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein entsprechendes Ereignis auf (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,66; 1,36]; p = 0,779).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Opportunistische Infektionen ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Opportunistische Infektionen ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF)

Für den Endpunkt Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Während der Behandlung (zu Woche 30 nach Transplantation) haben lediglich 4,5 % der Patient:innen im Letermovir-Arm eine G-CSF-Gabe erhalten. Im Valganciclovir-Arm waren dies 16,8 % der Patient:innen. Das entspricht einer signifikanten Reduktion der G-CSF-Gabe durch eine Prophylaxe mit Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir um 73 % (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,15; 0,48]; p < 0,001). Auch die Auswertung zu Woche 52 nach Transplantation ergibt, dass lediglich 7,3 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 18,9 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm G-CSF erhalten haben. Das entspricht einer signifikanten Reduktion der G-CSF-Gabe durch eine Prophylaxe mit Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir um 61 % (RR [95 %-KI]: 0,39 [0,24; 0,62]; p < 0,001).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gabe von G-CSF ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer nachhaltigen 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. Der niedrigere Anteil an Patient:innen im Letermovir-Arm, denen G-CSF gegeben wurde, deckt sich mit dem verminderten Auftreten von Leukopenien und/oder Neutropenien im selbigen Behandlungsarm.

Für den Endpunkt Gabe von G-CSF ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EuroQoL 5 Dimensions Visual Analog Scale (EQ-5D VAS) zeigen die Responderanalysen (gewählte Minimal Important Difference, MID: 15 Punkte) zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. Zu Woche 52 nach Transplantation zeigen die Responderanalysen bei 35,2 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und bei 33,3 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte (RR [95 %-KI]: 1,06 [0,84; 1,32]; $p = 0,639$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS ist als niedrig zu bewerten.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Short form 36 Version 2 (SF-36v2) zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 15 Punkten für den SF-36v2-Fragebogen sowie dessen Subskalen und den körperlichen und psychischen Summenscores zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. Zu Woche 52 nach Transplantation zeigen die Ergebnisse für den körperlichen Summenscore eine Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite bei 42,3 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und bei 34,6 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm (RR [95 %-KI]: 1,22 [0,99; 1,50]; $p = 0,061$). Bei den Ergebnissen für den psychischen Summenscore zu Woche 52 nach Transplantation ist eine Verbesserung bei 11,6 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und bei 15,1 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm festzustellen (RR [95 %-KI]: 0,77 [0,51; 1,18]; $p = 0,227$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir 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 (RR [95 %-KI]: 0,34 [0,18; 0,64]; $p < 0,001$) zugunsten von Letermovir. Die Endpunkte Unerwünschte

Ereignisse gesamt, Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse und Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden zusätzlich dargestellt.

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

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer nachhaltigen 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 Valganciclovir.

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende Leukopenie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Das entspricht einer signifikanten Reduktion an einer schwerwiegenden Leukopenie zu erkranken durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 77 % (RR [95 %-KI]: 0,23 [0,05; 1,04]; $p = 0,036$). Für den Endpunkt Schwere Leukopenie zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Das entspricht einer signifikanten Reduktion an einer schweren Leukopenie zu erkranken durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 81 % (RR [95 %-KI]: 0,19 [0,06; 0,65]; $p = 0,003$). Somit zeigt sich in der Gesamtschau beim Auftreten von schwerwiegenden und schweren Leukopenien jeweils eine relevante Verringerung des Risikos für das Auftreten von schwerwiegenden und schweren Leukopenien bei Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zu Patient:innen im Valganciclovir-Arm.

Für die schweren Leukopenien und Neutropenien (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Schweregrad 3-4) zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. So traten Leukopenien nach CTCAE-Grad 3 etwa 73 % weniger bei mit Letermovir behandelten Patient:innen auf (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,16; 0,43]; $p < 0,001$). Neutropenien nach CTCAE-Grad 3 traten etwa 74 % weniger bei der Behandlung mit Letermovir auf (RR [95 %-KI]: 0,26 [0,14; 0,48]; $p < 0,001$). Betrachtet man außerdem den Anteil an Patient:innen, bei denen eine Leukopenie und/oder Neutropenie festgestellt wurde, ist festzustellen, dass in dieser Patientengruppe zu Woche 52 nach Transplantation 56,5 % Wiedereinweisungen ins Krankenhaus erfolgt sind, bei Patient:innen, bei denen keine Leukopenie und/oder Neutropenie festgestellt wurde, liegt der Anteil lediglich bei 36,9 % (RR [95 %-KI]: 1,53 [1,27; 1,48]; $p < 0,001$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer nachhaltigen 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 Leukopenien und Neutropenien gegenüber Valganciclovir.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir.

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 Valganciclovir. Die Anwendung von Letermovir reduziert die Gabe von G-CSF, die Anzahl an Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie das Auftreten von Leukopenien und/oder Neutropenien. Hierbei ist davon auszugehen, dass Leukopenien und/oder Neutropenien mit einer erhöhten Wiedereinweisung ins Krankenhaus verbunden sind.

Um effektiv eine CMV-Infektion und Erkrankung zu verhindern, ist eine zuverlässige CMV-Prophylaxe notwendig. Das Auftreten von Leukopenien und/oder Neutropenien kann den Erfolg der Transplantation und das Überleben der Empfänger:innen gefährden. Die aufgrund von Leukopenien und/oder Neutropenien vorgenommenen Dosisreduktionen von Valganciclovir können zu einem Versagen der Prophylaxe und zu der Entwicklung von Resistenzen führen. Als Konsequenz einer Leukopenie und/oder Neutropenie wird die Gabe von G-CSF erforderlich, welche jedoch eine zusätzliche Belastung für die Empfänger:innen darstellen kann, da beispielsweise ein erhöhtes Risiko für eine Transplantatabstoßung oder -dysfunktion während der Behandlung mit G-CSF berichtet wird. In der klinischen Versorgung hat eine Leukopenie und/oder Neutropenie folglich direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapierelevant und als patientenrelevant betrachtet werden sollten, da das Risiko für eine Abstoßung, Transplantatverlust, Hospitalisierung, opportunistische Infektion und Tod erhöht wird. Unterstützend zeigen Daten einer retrospektiven Beobachtungsstudie der Charité Berlin, dass das Risiko für das Auftreten einer Neutropenie deutlich erhöht war, wenn die Patient:innen mit Valganciclovir behandelt worden waren.

Vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Konsequenzen von Leukopenien und Neutropenien für Empfänger:innen eines Nierentransplantats, stellt die Reduktion dieser schwerwiegenden Ereignisse eine erhebliche und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für die CMV-Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Valganciclovir.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend handelt es sich bei Letermovir um eine effektive Prophylaxe mit einem zu bevorzugendem Sicherheitsprofil. Das Risiko für die Entstehung einer schweren Leukopenie und Neutropenie (CTCAE-Schweregrad 3-4) ist signifikant reduziert. Zudem sinkt das Risiko für eine Wiedereinweisung ins Krankenhaus. 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 Nutzenbewertung von Letermovir werden die Ergebnisse der Phase-III-Studie MK-8228-002 herangezogen. Die Studienergebnisse lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Studiendesigns auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Valganciclovir.

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.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens sowie des medizinischen Zusatznutzens von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung im Vergleich zu Valganciclovir bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] einer Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern [D+].

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].

Intervention

Für die Prophylaxe von erwachsenen CMV-seronegativen Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen beträgt die empfohlene Dosis von Letermovir als Monotherapie 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. 240 mg beträgt gemäß der deutschen Fachinformation 194-201 Tage (1, 2).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2023-B-106 die zVT wie folgt fest (3):

- „Ganciclovir oder Valganciclovir“

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Valganciclovir für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (3). Dies entspricht einem direkten Vergleich zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Letermovir gegenüber der vom G-BA benannten zVT.

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“ (4). 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“ (5).

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

Das untersuchte Anwendungsgebiet A umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der erwachsenen CMV-seronegativen Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen [D+].

Die Prüfindervention 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 (1, 2).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2023-B-106 die zVT wie folgt fest (3):

- „Ganciclovir oder Valganciclovir“

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-seronegative Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen [D+] | Nicht E1 |
| E2 Prüfindervention | Letermovir (PREVYMIS®) Monotherapie oral oder i. v. 480 mg 1x täglich oder 240 mg 1x täglich bei gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe (1, 2) | Nicht E2 |

| Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien |
|--|---|-----------------------|
| E3 Vergleichsintervention | Valganciclovir | 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. CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; 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 (6). 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](http://www.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/anzn/anzn.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 G-BA 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

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

(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 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 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

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.

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“ (4). 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“ (5).

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>Gesamt mortalität</u> |
| Morbidität | <ul style="list-style-type: none"> • <u>CMV-Erkrankung</u> <ul style="list-style-type: none"> – CMV-Endorganerkrankung <ul style="list-style-type: none"> ○ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ○ Pneumonie – CMV-Syndrom <ul style="list-style-type: none"> ○ Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ für mindestens 2 Tage ○ Neues oder verstärktes Krankheitsgefühl oder Fatigue ○ Leukopenie oder Neutropenie bei zwei unabhängigen Messungen im Abstand von mindestens 24 Stunden ○ $\geq 5\%$ atypische Lymphozyten ○ Thrombozytopenie ○ Erhöhung von ALT oder AST um $\geq 2 \times \text{ULN}$ ○ CMV-DNA-Nachweis |

| Endpunktkategorien | Endpunkte |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats</u> <ul style="list-style-type: none"> – $\geq 20\%$ Rückgang der post-Transplant eGFR von Woche 4 bis Woche 28 nach Transplantation – Akute Nierentransplantatabstoßung – Transplantatverlust – eGFR < 60 ml/min/1.73m² bis Woche 28 nach Transplantation • <u>Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)</u> • <u>Wiedereinweisung ins Krankenhaus</u> <ul style="list-style-type: none"> – Wiedereinweisung ins Krankenhaus – Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung • <u>Opportunistische Infektionen</u> • <u>Gabe von G-CSF</u> • <u>Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS</u> |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2</u> <ul style="list-style-type: none"> – Körperlicher Summenscore (PCS) <ul style="list-style-type: none"> ○ Körperliche Funktionsfähigkeit ○ Körperliche Rollenfunktion ○ Körperliche Schmerzen ○ Allgemeine Gesundheitswahrnehmung – Psychischer Summenscore (MCS) <ul style="list-style-type: none"> ○ Vitalität ○ Soziale Funktionsfähigkeit ○ Emotionale Rollenfunktion ○ Psychisches Wohlbefinden |
| Nebenwirkungen ^a | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt^c – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^{b,c}</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) • <u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u> <ul style="list-style-type: none"> - Leukopenie und/oder Neutropenie gesamt^c - Schwerwiegende Leukopenie und/oder Neutropenie - Schwere Leukopenie und/oder Neutropenie |
| <p>a: In der Studie MK-8228-002 waren Events of Clinical Interest (ECI) präspezifiziert. Da allerdings kein:e Patient:in Laborwerte aufwies, die die vordefinierten Laborkriterien für ECI erfüllten, wird auf die Darstellung in diesem Dossier verzichtet.</p> <p>b: Für die Hauptanalysen werden die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse, die krankheitsbezogene Ereignisse und/oder bereits im Dossier ausgewertete Morbiditätspunkte beinhalten, ausgeschlossen. Eine Tabelle der ausgeschlossenen PT ist im Anhang 4-G dargestellt. Ergänzend zu den Hauptanalysen werden die Ergebnisse der</p> | |

| Endpunktkategorien | Endpunkte |
|--------------------|--|
| | <p>Unerwünschten Ereignisse gemäß Studienprotokoll im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>c: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CMV: Cytomegalievirus; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ECI: Events of Clinical Interest; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor; MCS: psychischer Summenscore; NODAT: Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation; PCS: körperlicher Summenscore; PT: Preferred Terms; SF-36v2: Short Form 36 Version 2; SOC: Systemorganklasse; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; VAS: Visuelle Analogskala</p> |

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität gilt unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (7). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (4, 5). Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „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“. Entsprechend ist das Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen.

Morbidität

CMV-Erkrankung

Bei dem Endpunkt CMV-Erkrankung 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) Auftreten eines CMV-Syndroms. Infektionen im Allgemeinen führen zu 15-20 % der Todesfälle nach einer Nierentransplantation und stellen damit eine der Haupttodesursachen unter den Nierentransplantierten dar (8-10).

Der Endpunkt CMV-Endorganerkrankung beschreibt das Auftreten von spezifischen CMV-assoziierten Erkrankungen. Häufig kommt es zu schweren Pneumonien, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts oder Hepatitis, kann aber prinzipiell jedes Organsystem beeinträchtigen (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.2.1).

Der Endpunkt CMV-Syndrom wird durch eine Vielzahl an patientenrelevanten Erkrankungen und Symptomen definiert, wie z. B. grippeähnliche Symptome mit Fieber, Malaise (allgemeinem Krankheitsgefühl, [CTCAE \geq Grad 2]) und Fatigue (CTCAE \geq Grad 3) sowie das mögliche Auftreten von Myelosuppression, einschließlich Leukopenie oder Neutropenie und Thrombozytopenie (11, 12) (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.2.1).

Folglich sind die Endpunkte CMV-Endorganerkrankung und CMV-Syndrom und damit der kombinierte Endpunkt CMV-Erkrankung als patientenrelevant anzusehen, da für seronegative Empfänger:innen sowohl das Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung als auch das Auftreten eines CMV-Syndroms ein, durch wirksame Prophylaxe, vermeidbares Mortalitäts-

und Morbiditätsrisiko darstellen.

Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats

Der Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats ist definiert als eine ≥ 20 %-ige eGFR-Abnahme zwischen Woche 4 bis Woche 28 nach Transplantation, eine durch eine Biopsie nachgewiesene akute Nierentransplantatabstoßung, dem Transplantatverlust oder einer eGFR < 60 zu Woche 28 nach Transplantation.

Studien belegen, dass eine CMV-Erkrankung mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein Transplantatversagen verbunden ist. Dabei kann eine Abstoßung des Transplantats, angeregt unter anderem durch eine CMV-Erkrankung, für die Patientin/den Patienten zu schweren Komplikationen und einem möglichen Verlust des Transplantats führen (13). Der eGFR-Wert ist ein verlässlicher Biomarker für die Funktion der Niere (14). Deshalb kann eine Verschlechterung des eGFR-Werts ein gutes Indiz für die abnehmende Funktionsfähigkeit des Transplantats sein und wird somit zusammen mit der Abstoßung des Transplantats als patientenrelevant angesehen.

Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)

Das Neuauftreten einer Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) ist eine schwerwiegende Komplikation: Die Patient:innen benötigen eine Neu-(Erst-)Einstellung ihres diabetischen Stoffwechsels mit Auswirkung auf die immunsuppressive Behandlung und auf die Begleitmedikation. Eine häufige Überprüfung und Adaptation der Therapie sind notwendig. Diabetes mellitus nach Transplantation ist (auch bei moderner Therapie und Therapiekontrolle) ein gut dokumentierter Risikofaktor für Transplantatverlust, kardiovaskuläre Morbidität und Tod der Patient:innen (15).

Wiedereinweisung ins Krankenhaus und Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer 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-Erkrankung stehen im Zusammenhang mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (16). Eine Verminderung von Krankenhausaufenthalten ist grundsätzlich als patientenrelevant anzusehen (17), weshalb die Endpunkte Wiedereinweisung ins Krankenhaus und Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung für die folgende Nutzenbewertung heranzuziehen sind.

Opportunistische Infektionen

Der Endpunkt Opportunistische Infektionen ist definiert als das Auftreten einer oder mehrerer der folgenden Infektionen: Pneumonie durch *Pneumocystis jirovecii*, BK-Virus-Infektion, Humanes Polyomavirus-Infektion (Nicht BK-Virus), Herpes-Simplex (HSV)-Virus-Infektion (inklusive oberflächlicher, z. B. oraler HSV-Infektion und systemischer HSV-Infektion), Varizella-Zoster-Infektion (inklusive primärer Varizella-Zoster-Infektion und Herpes zoster), Orale Candidiasis, Candidiasis (d. h. nicht-orale *Candida*-Infektion) oder Mykobakterium tuberculosis-Infektion. Eine CMV-Erkrankung bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfänger:innen [R-], die ein Transplantat von einem:einer CMV-seropositiven Spender:in

[D+] erhalten haben und so mit CMV infiziert wurden, 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 Nierentransplantation und die Gesamtmortalität nehmen (18). Infektionen im Allgemeinen führen zu 15-20 % der Todesfälle nach einer Nierentransplantation und stellen damit eine der Haupttodesursachen unter den Nierentransplantierten dar (8, 10). Aus diesem Grund ist der Endpunkt Opportunistische Infektion als patientenrelevant anzusehen.

Gabe von G-CSF

Das Peptidhormon G-CSF wird häufig Patient:innen verabreicht, bei denen eine Neutropenie oder Leukopenie infolge u. a. einer CMV-Infektion aufgetreten ist bzw. der daraus resultierenden Behandlung mit Valganciclovir. (19). Dabei zieht eine Gabe von G-CSF ein erhöhtes Risiko für eine Transplantatabstoßung nach sich (20, 21). Eine Vermeidung der G-CSF-Gabe reduziert somit das Risiko der Transplantatabstoßung und ist im Sinne der G-BA-VerfO als eine Verbesserung des Gesundheitszustands anzusehen (4). Zudem werden durch die Vermeidung der G-CSF Gabe auch die entsprechenden Nebenwirkungen vermieden. Hierzu zählen u. a. sehr häufig Übelkeit und Erbrechen bzw. häufig Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Alopezie (22). Die Vermeidung dieser und weiterer Nebenwirkungen ist im Sinne der G-BA-VerfO ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen, wodurch sich die unmittelbare Patientenrelevanz dieses Endpunkts ergibt.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. 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. Entsprechend den methodischen Vorgaben der Formatvorlage werden im vorliegenden Dossier post-hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (entsprechend 15 Punkte) dargestellt (4). 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 anhand des SF-36v2

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG eine „patientenrelevante Zielgröße zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen“ (5). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird von den Patient:innen selbst berichtet und mit Hilfe standardisierter Fragebögen erfasst (23, 24). Sie spiegelt somit die Lebensrealität der Patient:innen wider und ist per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt (4, 5). In der Studie MK-8228-002 wurde der validierte Fragebogen SF-36v2 zur

Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt, der im Folgenden beschrieben wird (25).

Beim Fragebogen SF-36v2 handelt es sich um ein generisches und international eingesetztes Messinstrument zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patient:innen, welches in klinischen sowie in Interventions- und Bevölkerungsstudien zum Einsatz kommt (26). Der SF-36v2 wird in 8 Domänen eingeteilt: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Der SF-36v2 schließt somit 36 Fragen auf einer Skala von 0 (geringste Lebensqualität) bis 100 (höchste Lebensqualität) ein, wobei höhere Werte für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen. Die Domänen werden zusätzlich zu einem körperlichen (Physical Component Summary, PCS) sowie zu einem psychischen (Mental Component Summary, MCS) Summenscore zusammengefasst. Der SF-36v2 wird in zahlreichen klinischen Studien eingesetzt und ist das am häufigsten verwendete generische Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität (25, 26).

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 [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 25.0 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Leukopenie und/oder Neutropenie (PT)

Der präspezifizierte Endpunkt Leukopenie und/oder Neutropenie spielt bei Nierentransplantationen eine wichtige Rolle. Eine Neutropenie ist typischerweise definiert als Absinken der absoluten Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) im peripheren Blut auf $< 1.500/\mu\text{l}$. Die Leukopenie definiert sich als Absinken der absoluten Leukozytenzahl auf $< 3.500/\mu\text{l}$ (27-29). Abhängig davon, wie niedrig die Leukozyten- bzw. Neutrophilen-Zellzahlen sind, teilt man die Leukopenie bzw. Neutropenie in verschiedene Schweregrade ein (27-29), wobei das Infektionsrisiko dabei proportional mit dem Schweregrad ansteigt. In

schweren Fällen sind das Risiko und die Schwere bakterieller und mykotischer Infektionen erhöht (30). Aufgrund des erhöhten Risikos für opportunistische Infektionen gehen Leukopenien und/oder Neutropenien oft mit einer Dosisanpassung und Therapieabbrüchen der CMV-Prophylaxe sowie der Immunsuppression einher. Die Reduzierung der immunsuppressiven Therapie wiederum ist mit einem erhöhten Risiko für Transplantatabstoßung, Transplantatverlust und Tod verbunden. Die Reduzierung und das Absetzen der CMV-Prophylaxe erhöht die Wahrscheinlichkeit einer CMV-Replikation bzw. einer CMV-Erkrankung und Resistenzbildung (18, 31-36). Leukopenien und/oder Neutropenien sind folglich schwerwiegende Nebenwirkungen, die den Erfolg der Transplantation und das Überleben der Empfänger:innen gefährden. Die Patientenrelevanz von Neutropenien konnte in einer retrospektiven Beobachtungsstudie der Charité Berlin gezeigt werden. Von 556 D+/R- Nierentransplantationspatient:innen, die zwischen 2003-2019 an der Charité Berlin transplantiert wurden, entwickelten 76 Patient:innen innerhalb von 2 Jahren nach Transplantation eine Neutropenie. Dies führte zu einem signifikant erhöhten Risiko für Rehospitalisierungen, Abstoßung und Versagen des Transplantats (37).

Zusammenfassend hat eine Leukopenie und/oder Neutropenie in der klinischen Versorgung direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapierelevant als auch patientenrelevant betrachtet werden müssen. Zwingend erforderlich werden beispielsweise Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen und die Gabe von G-CSF, um den Übergang zu einer febrilen Leukopenie/Neutropenie zu verhindern (38). Schwere Neutropenien wurden vom G-BA in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren aus eben diesen Gründen als patientenrelevant eingeordnet (38). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Leukopenien und Neutropenien sowohl über die entsprechenden MedDRA PT als auch über die Auswertung der dazugehörigen Laborwerte dargestellt.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Intention-To-Treat (ITT)

Die Intention-To-Treat (ITT)-Population wird für die Darstellung der Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) herangezogen und beinhaltet alle Patient:innen, die in den Analysen miteinbezogen sind, aufgeteilt nach Behandlungsgruppe.

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, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.

Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen 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, die der Kategorie D+/R- zugeordnet waren und bei denen an Tag 1 der Behandlung keine CMV-Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid, DNA) detektierbar war. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgen nach dem 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 Kategorie Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen.

Analysezeitpunkte

Es liegen Ergebnisse von drei Analysezeitpunkten vor. Eine detaillierte Übersicht der Analysezeitpunkte aus der Studie MK-8228-002 bietet Abschnitt 4.3.1.2.1.

Auswertungsmethoden

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

Dichotome Endpunkte

Die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen 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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe einer hochzytolytischen anti-lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion). Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein unstratifiziertes Modell verwendet. Zur Berechnung des RR wurde die CMH-Methode verwendet. Bei Ereignisraten $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einem Arm wird das Peto-Odds Ratio (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.

Time-To-Event (TTE) Endpunkte

Der primäre Endpunkt CMV-Erkrankung bis Woche 52 nach Transplantation wird mit Hilfe einer TTE-Analyse 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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe einer hochzytolytischen anti-lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion). Die Variable wird als Kovariable in das Modell mit aufgenommen.

Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich wird eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Ergänzende Darstellung der patientenberichteten Endpunkte

Für die patientenberichteten Endpunkte wird eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten für alle Fragebögen (EQ-5D VAS und SF-36v2) ergänzend dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median (inklusive erstes und drittes Quartil [Q1, Q3]), sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Studienverlauf.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, 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) und 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 (39) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR)-Methodik (40) 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.

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 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.

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.

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.

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.

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.

Sensitivitätsanalysen werden nicht durchgeführt.

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 (inklusive 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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe einer hochzytolytischen anti-lymphozyten-Immunitherapie während der Induktion) dargestellt, was mit dem Risiko einer CMV-Infektion verbunden ist. Zudem wird das a priori definierte Subgruppenmerkmal Ethnie für den primären Endpunkt CMV-Erkrankung auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt.

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 dargestellt, da die Ergebnisse des Endpunkts ausschließlich deskriptiv dargestellt 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 (5). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

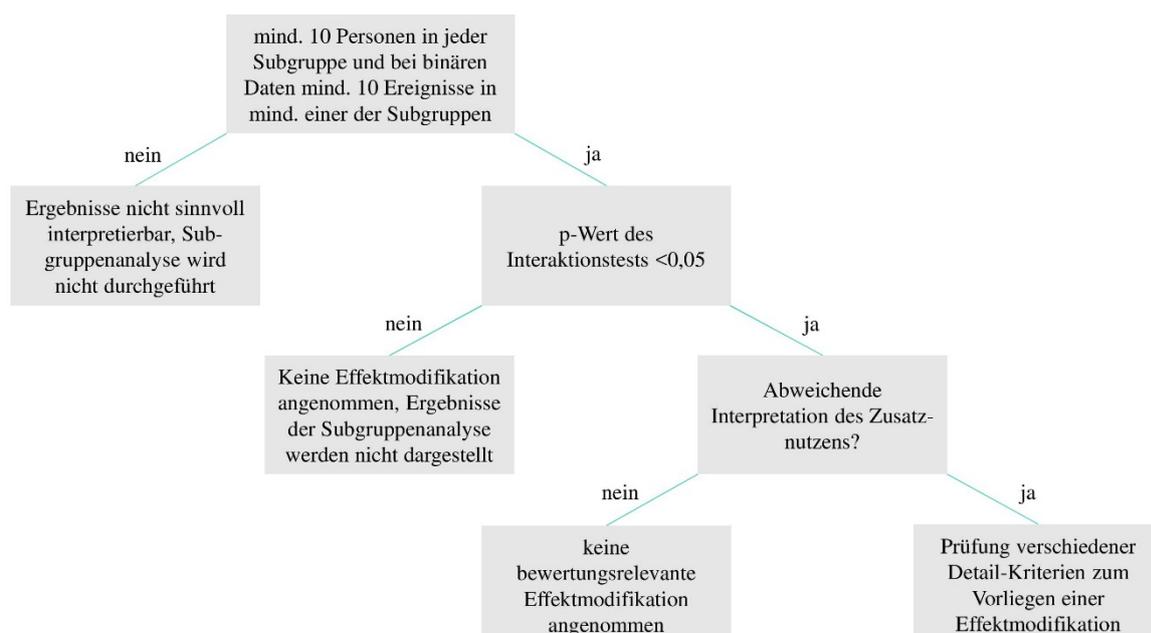


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und

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 ist 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 (5). 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: $N_1 + N_2 \geq 10$ und $N_3 + N_4 \geq 10$. • Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ oder $n_3 + n_4 \geq 10$. | | | | |
| Erläuterung der Kategorien | | | | |
| | Letermovir | | Valganciclovir | |
| | Anzahl der Patient:innen | Patient:innen mit Ereignis ^a | Anzahl der Patient:innen | Patient:innen mit Ereignis ^a |
| Kategorie 1 | N ₁ | n ₁ | N ₂ | n ₂ |
| Kategorie 2 | N ₃ | n ₃ | N ₄ | n ₄ |
| a: Zusätzliches Kriterium bei dichotomen und TTE Endpunkten IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 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 der Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität um den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe erweitert. Anschließend erfolgt die Testung mittels des Likelihood-Ratio-Tests.

Für eine Subgruppenvariable wird die Konsistenz (Homogenität) des Behandlungseffekts auf einen Sicherheitsendpunkt über verschiedene Kategorien der Subgruppenvariable hinweg durch den Breslow-Day-Test bewertet. Hierbei wird ein Signifikanzniveau von 0,05 verwendet (d. h. statistisch signifikant, wenn der p-Wert < 0,05 ist). Dies wird durch die Verwendung der Subgruppenvariable als Stratifikationsfaktor im Breslow-Day-Test durchgeführt.

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 Subgruppenanalysen 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-F 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 führen. 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 (41, 42):

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 (4) Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Region (Deutschland vs. Rest der Welt)

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

- Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe einer hochzytolytischen anti-lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion)

Für den primären Endpunkt CMV-Erkrankung und dessen Einzelkomponenten wird zudem folgende präspezifizierte Subgruppenanalyse durchgeführt:

- Abstammung: weiß vs. nicht-weiß

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

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.

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 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 Valganciclovir identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im

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

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.

vorliegenden Dossier abgesehen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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-8228-002 | ja | ja | abgeschlossen | Studiendauer: 47 Monate Datenschnitt/e: 22. Juli 2022 ^c | Interventions-Arm: Letermovir als orale oder i. v. Gabe, 480 mg einmal täglich oder 240 mg einmal täglich bei gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe UND Aciclovir (ACV) als orale Gabe, 400 mg oder als i. v. Gabe, 250 mg/m ² , beginnend 7 Tage nach Transplantation bis Woche 28 Kontroll-Arm: Valganciclovir als orale Gabe, 900 mg oder Ganciclovir als i. v. Gabe, 5 mg/kg ^b , beginnend 7 Tage nach Transplantation bis Woche 28 |
| <p>a: Die Dauer bezieht sich auf die Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen des primären Studienziels / der primären Studienziele</p> <p>b: In der Studie MK-8228-002 Ganciclovir haben nur zwei Patient:innen Ganciclovir i. v. erhalten.</p> <p>c: Data Base Lock</p> <p>ACV: Aciclovir; 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 |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend | |

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 04. Oktober 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 209 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 67) wurden die verbleibenden 142 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 – Abstract wurden 140 Publikationen als nicht relevant eingestuft und

ausgeschlossen. Die verbleibenden zwei Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden zwei Publikationen erfüllte eine Publikation die Einschlusskriterien (43) (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 Ausschlussgrunds aufgeführt.

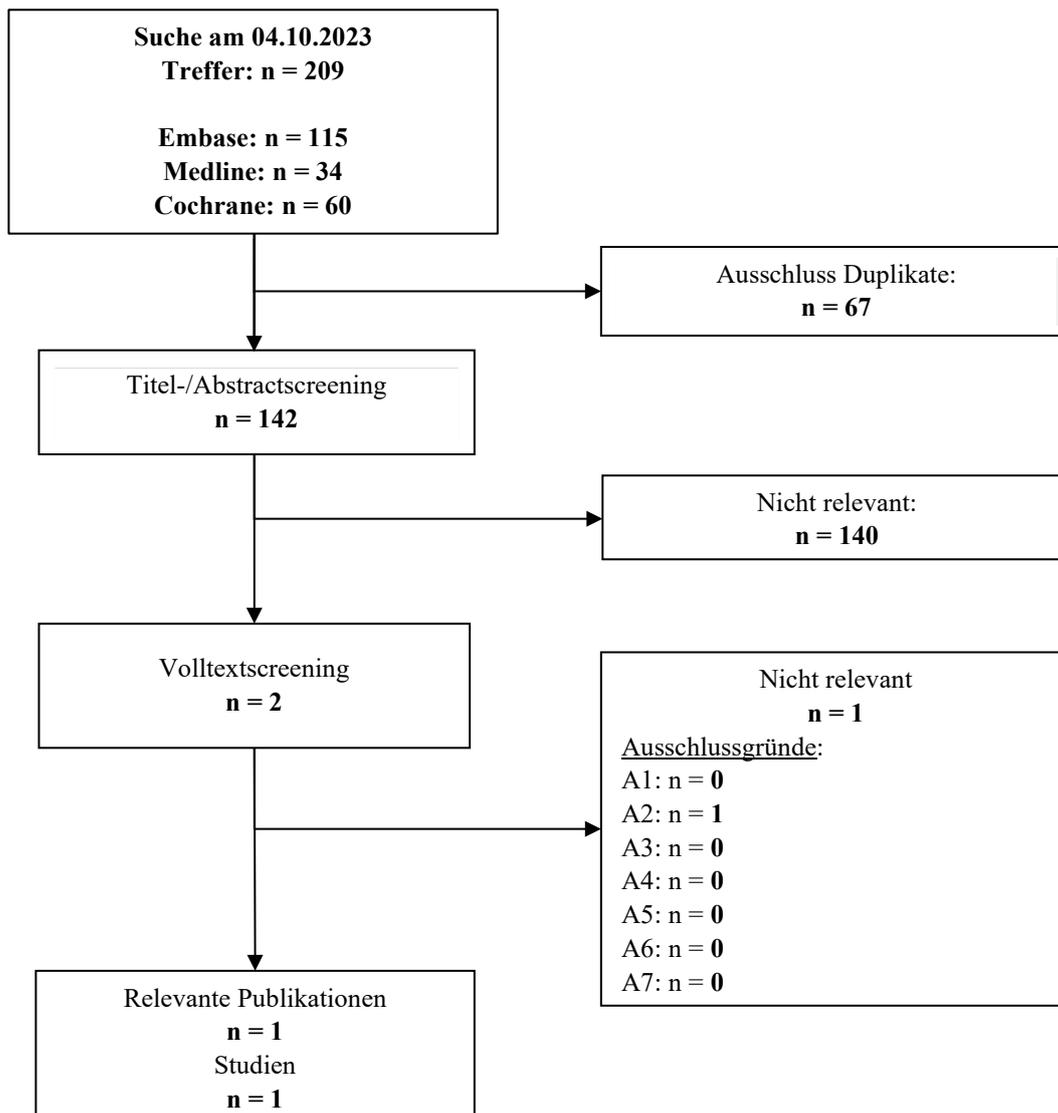


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 04. Oktober 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 05. Oktober 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 Ausschlussgrunds 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-8228-002 (NCT03443869) | Clinicaltrials.gov (44) EudraCT (45) ICTRP (46-48) | ja | ja | abgeschlossen |
| 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 ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | |

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 05. Oktober 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-8228-002 erfolgte am 05. Oktober 2023 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- MK-8228-002
- MK-8228-P002
- NCT03443869
- 2017-001055-30

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie MK-8228-002 (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-8228-002 | keine | ja | ja | ja |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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 05. Oktober 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]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| Nicht zutreffend. | | | | | | |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| MK-8228-002 | ja | ja | nein | | ja (44-48) | ja (43) |
| <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.

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

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-8228-002 | Randomisiert, aktiv-kontrolliert, Phase III, doppelblind, multizentrisch | Erwachsene CMV- seronegativen Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV- seropositiven Spender:innen [D+] | <u>ITT-Population:</u> <u>Letermovir</u> (N = 301) Valganciclovir (N = 300) <u>FAS-Population:</u> <u>Letermovir</u> (N = 289) Valganciclovir (N = 297) <u>APaT-Population:</u> <u>Letermovir</u> (N = 292) Valganciclovir (N = 297) | <u>Studiendauer:</u> Screening ^a : Bis zu 14 Tage vor Transplantation Randomisierung: Innerhalb von 7 Tagen nach Transplantation Behandlung ^b : 27 bis 28 Wochen (189-196 Tage) ab Randomisierung Nachbeobachtung/ Analysezeitpunkte: ^c - Woche 28 nach Transplantation (Behandlungs- ende) - Woche 30 nach Transplantation - Woche 52 nach Transplantation 27. Juli 2022 | <u>97 Studienzentren in 16 Ländern:</u> Argentinien (24) Australien (35) Belgien (28) Deutschland (45) Frankreich (40) Großbritannien (2) Italien (20) Kanada (41) Kolumbien (4) Mexiko (32) Neuseeland (10) Österreich (15) Polen (5) Spanien (42) Ungarn (17) USA (242) <u>Studienperiode:</u> 04/2018 – 04/2022 | <u>Primärer Endpunkt:</u> CMV-Erkrankung bis Woche 52 nach Transplantation <u>Sekundäre Endpunkte:</u> CMV-Erkrankung bis Woche 28 nach Transplantation Zeit bis zur CMV- Erkrankung bis Woche 52 nach Transplantation <u>Explorative Endpunkte:</u> Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) Wiedereinweisung ins Krankenhaus Opportunistische |

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 |
|---|---|--|---|--|--------------------------------------|---|
| | | | | | | Infektionen Gabe von G-CSF Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 Nebenwirkungen |
| <p>a: Screening vor der Transplantation am Tag der Transplantation oder bis zu 14 Tage vorher bei Lebendtransplantationen bzw. einem Tag vorher bei postmortalen Transplantationen</p> <p>b: Die Behandlungsdauer betrug 27-28 Wochen (189-196 Tage) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Randomisierung/ersten Studienmedikation. Falls die erste Studienmedikation am Tag der Nierentransplantation verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 28 Wochen (dies entspricht Woche 28 nach Transplantation). Falls die erste Studienmedikation 7 Tage nach Nierentransplantation verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 27 Wochen (dies entspricht ebenfalls Woche 28 nach Transplantation).</p> <p>c: Alle verfügbaren Analysezeitpunkte werden im Dossier transparent dargestellt.</p> <p>APaT: All-Participants-As-Treated; CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; ITT: Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patient:innen; NODAT: Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation; R: Empfänger:in; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36 Version 2; VAS: Visuelle Analogskala</p> | | | | | | |

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

| Studie | Letermovir | Valganciclovir | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|-------------|---|--|---|
| MK-8228-002 | <p>Letermovir 480 mg täglich oder 240 mg täglich bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin, oral oder i. v.</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u> 27-28 Wochen (189-196 Tage)</p> | <p>Valganciclovir 900 mg täglich oral</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u> 189-196 Tage</p> | <p><u>Als medikamentöse Prophylaxe von HSV- und VZV-Infektionen werden alle Patienten:innen im Letermovir-Arm zusätzlich mit Aciclovir behandelt (400 mg zweimal täglich oral oder 250 mg/m² BSA zweimal täglich). Im Vergleichsarm ist diese Prophylaxe durch die Gabe von Valganciclovir bereits abgedeckt und die Patient:innen erhalten ein entsprechendes Placebo. Die jeweilige Therapie wird parallel zur Intervention bis Woche 28 gegeben.</u></p> <p><u>Erlaubte Begleittherapien</u> während und bis 14 Tage nach der Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporin: In Kombination mit Letermovir (Dosis von Letermovir muss dann auf 240 mg täglich herabgesetzt werden) • Atorvastatin • Fluvastatin, Rosuvastatin oder Pravastatin • Repaglidine, Rosiglitazone • Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus, Midazolam, Amiodarone • Voriconazole, Phenytoin, Warfarin, Protonen-Pumpen-Inhibitoren, Omeprazole und Pantaprazole <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während und bis 14 Tage nach der Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HMG-CoA reductase Inhibitoren (Statine) <ul style="list-style-type: none"> ○ Simvastatin oder Pitavastatin (Letermovir Mono oder in Kombination mit Ciclosporin) ○ Atorvastatin (Letermovir in Kombination mit Ciclosporin) |

| Studie | Letermovir | Valganciclovir | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|---|------------|----------------|---|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • Cytochrome P450 3A (CYP3A) Substrate: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pimozide ○ Ergot Alkaloide • Repaglidine (Letermovir in Kombination mit Ciclosporin) • Jegliche in der Prüfung befindlichen antiviralen CMV-Wirkstoffe bzw. biologischen Therapien, einschließlich CMV-Impfstoffe, CMV-Hyper-Immunglobuline oder i. v. Immunglobuline außer GCV oder Valganciclovir (lt. Studienmedikation) • Foscarnet • Cidofovir • ACV (bei einer Dosis von > 3.200 mg oder < 500 mg p. o. pro Tag und nicht zur HSV/VZV-Prophylaxe) • Fanciclovir (bei einer Dosis von > 1.500 mg oder ≤ 1.000 mg p. o. pro Tag and nicht zur HSV/VZV-Prophylaxe) • Jegliche in der Prüfung befindlichen Wirkstoffe oder Kombinationstherapien von zugelassenen Wirkstoffen (z. B. immunsuppressive Wirkstoffe) • Pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel |
| <p>ACV: Aciclovir; BSA: Körperoberfläche; CMV: Cytomegalievirus; CoA: Coenzym A; GCV: Ganciclovir; HMG: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl; HSV: Herpes-Simplex-Virus; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; p. o.: per oral; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VZV: Varizella-Zoster-Virus</p> | | | |

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

| Charakteristika | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|--------------------------|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 289 | Valganciclovir N ^b = 297 |
| Geschlecht, n (%) | | |
| Männlich | 210 (72,7) | 209 (70,4) |
| Weiblich | 79 (27,3) | 88 (29,6) |

| Charakteristika | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 289 | Valganciclovir N ^b = 297 |
| Alter (Jahre) | | |
| Mittelwert (SD) | 49,6 (14,6) | 49,6 (15,1) |
| Median (Q1; Q3) | 52,0 (38,0; 60,0) | 51,0 (38,0; 62,0) |
| Min, Max | 18,0; 82,0 | 18,0; 78,0 |
| Alter (Jahre), n (%) | | |
| < 65 | 242 (83,7) | 242 (81,5) |
| ≥ 65 | 47 (16,3) | 55 (18,5) |
| Abstammung, n (%) | | |
| Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas | 3 (1,0) | 4 (1,3) |
| Asiatisch | 4 (1,4) | 10 (3,4) |
| Schwarz oder Afroamerikaner | 21 (7,3) | 33 (11,1) |
| Weiß | 250 (86,5) | 243 (81,8) |
| Mehrere | 9 (3,1) | 6 (2,0) |
| Fehlend | 2 (0,7) | 1 (0,3) |
| Ethnie, n (%) | | |
| Hispanisch oder Latino | 53 (18,3) | 44 (14,8) |
| Nicht Hispanisch oder Latino | 221 (76,5) | 238 (80,1) |
| Nicht berichtet | 6 (2,1) | 9 (3,0) |
| Unbekannt | 5 (1,7) | 4 (1,3) |
| Fehlend | 4 (1,4) | 2 (0,7) |
| Stratum: Hochzytolytische, anti-lymphozyten-Immuntherapie, n (%)^c | | |
| Gabe | 131 (45,3) | 138 (46,5) |
| Nicht-Gabe | 158 (54,7) | 159 (53,5) |
| Hautgrund für die Transplantation, n (%) | | |
| Alport Syndrom | 4 (1,4) | 6 (2,0) |
| Chronische Nierenerkrankung / Nierenerkrankung im Endstadium | 19 (6,6) | 20 (6,7) |
| Kongenitale zystische Nierenerkrankung | 52 (18,0) | 50 (16,8) |
| Diabetes / Diabetische Nephropathie | 37 (12,8) | 46 (15,5) |
| Glomerulonephritis | 37 (12,8) | 30 (10,1) |
| Hypertonie | 42 (14,5) | 53 (17,8) |
| IgA Nephropathie | 35 (12,1) | 26 (8,8) |
| Lupus | 2 (0,7) | 5 (1,7) |
| Mesangioproliferative Glomerulonephritis | 2 (0,7) | 1 (0,3) |
| Schrumpfnieren | 5 (1,7) | 3 (1,0) |
| Tubulo-interstitielle Nephritis | 3 (1,0) | 7 (2,4) |
| Harnwegsobstruktion | 8 (2,8) | 4 (1,3) |
| Andere | 43 (14,9) | 46 (15,5) |
| Spender:innentyp, n (%) | | |
| Lebend, verwandt | 55 (19,0) | 64 (21,5) |
| Lebend, nicht verwandt | 65 (22,5) | 51 (17,2) |
| Verstorben | 169 (58,5) | 182 (61,3) |
| Transplantationsdauer (Stunden) bei Lebendspender:innen | | |
| Patienten, für die Daten vorliegen | 120 | 115 |
| Mittelwert (SD) | 3,3 (1,4) | 3,2 (1,4) |
| Median (Q1; Q3) | 3,1 (2,3; 4,0) | 2,9 (2,2; 4,4) |
| Min, Max | 0,3; 9,5 | 0,3; 6,7 |
| Transplantationsdauer (Stunden) bei verstorbenen Spender:innen | | |
| Patienten, für die Daten vorliegen | 169 | 178 |
| Mittelwert (SD) | 3,0 (1,7) | 2,9 (1,8) |
| Median (Q1; Q3) | 2,7 (2,1; 3,7) | 2,7 (2,1; 3,5) |

| Charakteristika | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|--|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 289 | Valganciclovir N ^b = 297 |
| Min, Max | 0,4; 14,7 | 0,4; 22,0 |
| Ex-vivo-Zeit (Stunden) bei lebenden Spender:innen | | |
| Patienten, für die Daten vorliegen | 115 | 103 |
| Mittelwert (SD) | 2,2 (2,2) | 2,3 (2,7) |
| Median (Q1; Q3) | 1,3 (0,9; 3,3) | 1,6 (0,9; 3,4) |
| Min, Max | 0,0; 15,4 | 0,1; 24,5 |
| Ex-vivo-Zeit (Stunden) bei verstorbenen Spender:innen | | |
| Patienten, für die Daten vorliegen | 167 | 175 |
| Mittelwert (SD) | 15,4 (9,5) | 14,6 (7,8) |
| Median (Q1; Q3) | 14,0 (10,3; 19,4) | 14,0 (9,0; 18,8) |
| Min, Max | 0,3; 86,0 | 1,6; 60,2 |
| Post-Transplant Dialyse (einschließlich Hämodialyse) vor der Randomisierung, n (%) | | |
| Ja | 9 (3,1) | 10 (3,4) |
| Nein | 280 (96,9) | 287 (96,6) |
| Tage von der Transplantation bis zur Randomisierung | | |
| Mittelwert (SD) | 4,3 (1,9) | 4,4 (1,9) |
| Median (Q1; Q3) | 5,0 (3,0; 6,0) | 5,0 (3,0; 6,0) |
| Min, Max | 1,0; 7,0 | 1,0; 7,0 |
| Tage von der Transplantation bis zum Beginn der Behandlung | | |
| Mittelwert (SD) | 4,4 (1,9) | 4,5 (1,9) |
| Median (Q1; Q3) | 5,0 (3,0; 6,0) | 5,0 (3,0; 6,0) |
| Min, Max | 1,0; 8,0 | 1,0; 8,0 |
| CMV-Serostatus Empfänger:innen, n (%) | | |
| Positiv | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Negativ | 289 (100,0) | 297 (100,0) |
| Serostatus der Spender:innen, n (%) | | |
| Positiv | 289 (100,0) | 297 (100,0) |
| Gewicht (kg) | | |
| Patienten, für die Daten vorliegen | 289 | 296 |
| Mittelwert (SD) | 82,5 (19,0) | 82,7 (20,2) |
| Median (Q1; Q3) | 79,9 (71,7; 94,9) | 81,6 (67,7; 95,7) |
| Min, Max | 40,4; 146,7 | 41,6; 156,8 |
| Körperoberfläche (m²) | | |
| Patienten, für die Daten vorliegen | 289 | 296 |
| Mittelwert (SD) | 2,0 (0,3) | 2,0 (0,3) |
| Median (Q1; Q3) | 2,0 (1,8; 2,2) | 2,0 (1,8; 2,2) |
| Min, Max | 1,3; 2,7 | 1,3; 2,9 |
| Letermovir-Dosis zu Studienbeginn (mg) | | |
| 240 | 4 (1,4) | 0 (0,0) |
| 480 | 285 (98,6) | 0 (0,0) |
| Fehlend | 0 (0,0) | 297 (100,0) |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | |
| b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population | | |
| c: Gabe einer hochzytolytischen anti-lymphozyten-Immuntherapie umfasst die Gabe einer oder mehrerer der folgenden Substanzen: pferde- oder kaninchen-derivierte Anti-Thymozyten-Globuline, Alemtuzumab (CAMPATH™) oder Muromonab-CD3 (OKT3). Das Stratum basiert auf der Bestätigung einer erhaltenen hochzytolytischen anti-lymphozyten-Immuntherapie zum Zeitpunkt der Transplantation | | |
| Die Letermovir-Dosis zu Studienbeginn wird definiert als die Dosis, die am Tag 1 erhalten wurde oder, falls diese fehlt, die nächste verfügbare Dosis. Ein:e Patient:in, der:die Letermovir 480 mg zugewiesen wurde und am Tag 1 960 mg erhalten hat, wird in der Kategorie 480 mg gemeldet. | | |
| Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | | |

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

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | |
|--|--------------------------------------|--|---------------------------------|
| | Letermovir (N ^b = 301) | Valganciclovir (N ^b = 300) | Total (N ^b = 601) |
| Behandelt | 292 (97,0) | 297 (99,0) | 589 (98,0) |
| Nicht behandelt | 9 (3,0) | 3 (1,0) | 12 (2,0) |
| Studienmedikamention gemäß Protokoll | 246 (81,7) | 224 (74,7) | 470 (78,2) |
| Studienmedikamention abgebrochen | 46 (15,3) | 73 (24,3) | 119 (19,8) |
| Unerwünschtes Ereignis | 13 (4,3) | 40 (13,3) | 53 (8,8) |
| Todesfall | 2 (0,7) | 0 (0,0) | 2 (0,3) |
| Fehlende Wirksamkeit | 0 (0,0) | 11 (3,7) | 11 (1,8) |
| Fehlende Compliance der Studienmedikation | 3 (1,0) | 0 (0,0) | 3 (0,5) |
| Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin | 6 (2,0) | 7 (2,3) | 13 (2,2) |
| Abweichung vom Protokoll | 4 (1,3) | 1 (0,3) | 5 (0,8) |
| Widerruf durch den:die Patient:in | 18 (6,0) | 14 (4,7) | 32 (5,3) |
| Abgeschlossen | 256 (85,0) | 266 (88,7) | 522 (86,9) |
| Studienabbruch | 36 (12,0) | 31 (10,3) | 67 (11,1) |
| Todesfall | 3 (1,0) | 3 (1,0) | 6 (1,0) |
| Lost to follow-up | 1 (0,3) | 2 (0,7) | 3 (0,5) |
| Andere | 1 (0,3) | 2 (0,7) | 3 (0,5) |
| Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin | 3 (1,0) | 3 (1,0) | 6 (1,0) |
| Widerruf durch den:die Patient:in | 28 (9,3) | 21 (7,0) | 49 (8,2) |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: All-Randomized-Population
Wenn die Gesamtzahl der Patient:innen in der ersten Zeile eines Abschnitts angezeigt wird, wird sie als Nenner der folgenden prozentualen Berechnungen verwendet. Andernfalls werden die Patient:innen in der Population als Nenner verwendet .

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-8228-002 identifiziert.

Bei der Studie MK-8228-002 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir gegenüber Valganciclovir bei erwachsenen D+/R- Patient:innen zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung nach einer Nierentransplantation.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe einer hochzytolytischen anti-lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion).

Die Studie MK-8228-002 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (am Tag der Transplantation oder bis zu 14 Tage vorher bei Lebendtransplantationen bzw. einem Tag vorher bei postmortalen Transplantationen) und eine Behandlungsphase von 27 bis 28 Wochen. Falls die erste Studienmedikation am Tag der Nierentransplantation verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 28 Wochen bzw. 196 Tage (dies entspricht Woche 28 nach Transplantation). Falls die erste Studienmedikation 7 Tage nach Nierentransplantation verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 27 Wochen bzw. 189 Tage (dies entspricht ebenfalls Woche 28 nach Transplantation). Die Nachbeobachtungszeit aller Sicherheitsendpunkte mit Ausnahme therapiebedingter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse betrug 2 Wochen nach Behandlungsende und endete folglich zu Woche 30. Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie alle Wirksamkeitsendpunkte wurden nach Behandlungsende weitere 14 Wochen erhoben (dies entspricht Woche 52 nach Transplantation).

Die mediane Behandlungsdauer betrug 6,44 Monate im Interventions-Arm und 5,66 Monate im Kontroll-Arm.

Die mediane Beobachtungsdauer des primären Endpunkts CMV-Erkrankung betrug 12,12 Monate im Interventions-Arm und 12,16 Monate im Kontroll-Arm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtmortalität betrug 12,16 Monate im Interventions-Arm und 12,19 Monate im Kontroll-Arm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats betrug in beiden Behandlungsarmen 6,6 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) betrug 12,16 Monate im Interventions-Arm und 12,19 Monate im Kontroll-Arm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Wiedereinweisung ins Krankenhaus betrug 11,01 Monate im Interventions-Arm und 8,97 Monate im Kontroll-Arm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung betrug 12,12 Monate im Interventions-Arm und 12,16 Monate im Kontroll-Arm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Opportunistische Infektionen betrug in beiden Behandlungsarmen 12,16 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gabe von G-CSF betrug in beiden Behandlungsarmen 11,99 Monate.

Bei den unerwünschten Ereignissen gesamt lag die mediane Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen bei 6,9 Monaten.

Analysezeitpunkte

Für die Studie MK-8228-002 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung drei Analysezeitpunkte vor.

Patientencharakteristika

Da im Rahmen der Zulassung keine weiteren Einschränkungen bezogen auf die Studienpopulation der Studie MK-8228-002 erfolgt sind, 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 lag in beiden Behandlungsarmen bei 49,6 Jahren. In die Studie wurden deutlich mehr Männer als Frauen eingeschlossen, die Geschlechterverteilung war jedoch in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (männlich: 72,7 % im Interventions-Arm und 70,4 % im Kontroll-Arm; weiblich: 27,3 % im Interventions-Arm und 29,6 % im Kontroll-Arm). In Bezug auf die Abstammung war der Großteil der eingeschlossenen Patient:innen weiß (86,5 % im Interventions-Arm und 81,8 % im Kontroll-Arm). Eine Induktionstherapie (Gabe einer hochzytolytischen anti-lymphozyten-Immuntherapie) haben in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich viele bekommen (45,3 % vs. 46,5 %). Der primäre Grund für eine Nierentransplantation war eine angeborene zystische Nierenerkrankung (18 % vs. 16,8 %). Bezüglich der Dosis von Letermovir, die zur Baseline verabreicht wurde, haben 4 Patient:innen 240 mg Letermovir mit Ciclosporin und 285 Patient:innen 480 mg Letermovir ohne Ciclosporin verabreicht bekommen.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patientinnen und Patienten (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-8228-002 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Letermovir auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| MK-8228-002 | 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-8228-002 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie MK-8228-002 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-8228-002 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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Mortalität ^a | Morbidität ^b | Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c | Nebenwirkungen ^d |
|--|-------------------------|-------------------------|---|-----------------------------|
| MK-8228-002 | ja | ja | ja | ja |
| <p>a: Mortalität: Gesamtmortalität</p> <p>b: Morbidität: CMV-Erkrankung, Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats, Neu aufgetretener Diabetes mellitus (NODAT), Wiedereinweisung ins Krankenhaus, Opportunistische Infektionen, Gabe von G-CSF und Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS</p> <p>c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2</p> <p>d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; NODAT: Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation; PT: Preferred Terms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36 Version 2; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala</p> | | | | |

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 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------|--|
| MK-8228-002 | <p>Die Gesamtmortalität ist definiert als Tod der Patient:innen, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, von Transplantation bis Woche 52.</p> <p>Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, die vom Zeitpunkt der Transplantation bis Woche 28 (Behandlungsende) und Woche 52 nach Transplantation verstorben sind.</p> <p>Für die Auswertungen werden die Datenschnitte zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) und zu Woche 52 nach Transplantation verwendet.</p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population.</p> |
| 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 4-19: 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-8228-002 | | | | | | |
| 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, D+/R- sind und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-002 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 301, Valganciclovir-Arm = 300; FAS-Population: Letermovir-Arm = 289, Valganciclovir-Arm = 297). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; R: Empfänger:in; RCT:</p> | | | | | | |

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-002 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 und es gibt 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.

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

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|----------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|--|---------------------|
| Gesamtmortalität | 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 28 nach Transplantation | | 289 | | |
| Woche 52 nach Transplantation | 289 | 4 (1,4) | 297 | 3 (1,0) | 1,41 [0,32; 6,33] | 0,651 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 Observed Failure (OF) Ansatz. Hierbei werden Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausscheiden nicht als Versager (Failures) betrachtet.
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. Im Zeitraum von Randomisierung bis zu Woche 52 nach Transplantation sind 4 von 289 (1,4 %) der Patient:innen im Letermovir-Arm und 3 von 297 (1,0 %) der Patient:innen im Valganciclovir-Arm verstorben (RR [95 %-KI]: 1,41 [0,32; 6,33]; p = 0,651) (Tabelle 4-20).

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 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 4-21: Operationalisierung des Endpunkts CMV-Erkrankung

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|---|
| MK-8228-002 | <p>Der kombinierte Endpunkt CMV-Erkrankung ist primärer Endpunkt der Studie und ist definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CMV-Syndrom, gestützt auf folgende erhobene Parameter, wo bei denen mindestens zwei Bedingungen zusätzlich zum positiven CMV-DNA-Nachweis (≥ 137 IU/ml) erfüllt sein müssen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ für mindestens 2 Tage ○ Neues oder verstärktes Krankheitsgefühl oder Fatigue ○ Leukopenie oder Neutropenie bei zwei unabhängigen Messungen im Abstand von mindestens 24 Stunden ○ $\geq 5\%$ atypische Lymphozyten ○ Thrombozytopenie ○ Erhöhung von ALT oder AST um $\geq 2 \times$ ULN oder • CMV-Endorganerkrankung, gestützt anhand der Definitionen im Prüfplan und von einem unabhängigen, verblindeten Clinical Adjudication Committee (CAC) bestätigt. CMV-Endorganerkrankungen sind definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ○ Pneumonie <p>Die Operationalisierung des kombinierten Endpunkts CMV-Erkrankung erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, bei denen mindestens eines der genannten Ereignisse auftrat und zusätzlich vom CAC bestätigt wurde. Neben dem kombinierten Endpunkt werden auch die Inzidenzen der Einzelkomponenten CMV-Syndrom und CMV-Endorganerkrankung dargestellt. Die jeweiligen Ereignisse, die in die Einzelkomponenten CMV-Syndrom und CMV-Endorganerkrankung eingehen werden zudem deskriptiv dargestellt.</p> <p>Für die Analyse des kombinierten Endpunkts CMV-Erkrankung und dessen Einzelkomponenten wird der präspezifizierte Observed Failure (OF)-Ansatz für fehlende Daten angewendet, d. h. es werden nur die tatsächlich eingetretenen Ereignisse ohne Berücksichtigung der Studienabbrecher und fehlenden Werte betrachtet. Die Raten der Studienabbrecher und Patienten mit fehlenden Werten werden ergänzend deskriptiv dargestellt, um eventuelle Verzerrungen ausschließen zu können.</p> <p>Für die Auswertungen werden die Analysezeitpunkte zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) und Woche 52 nach Transplantation verwendet.</p> <p>Zusätzlich zur oben genannten Operationalisierung wird die Zeit von Transplantation bis zum Auftreten einer CMV-Erkrankung bis Woche 52 nach Transplantation ausgewertet. Patient:innen, bei denen keine CMV-Erkrankung festgestellt wurde, werden am Tag der letzten CMV-DNA-Testung oder zum Studienende zensiert. Patient:innen, die nach dem Database Lock vom 27. Juli 2022 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Database Lock Datums zensiert.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p> |
| | <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CAC: Clinical Adjudication Committee; CMV: Cytomegalievirus; DNA: Deoxyribonukleinsäure; FAS: Full-Analysis-Set; IU: International Unit; OF: Observed Failure; ULN: obere Grenze des Normalbereichs</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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) 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-8228-002 | | | | | | |
| 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, D+/R- sind und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-002 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 301, Valganciclovir-Arm = 300; FAS-Population: Letermovir-Arm = 289, Valganciclovir-Arm = 297). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; R: Empfänger:in; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-002 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-Erkrankung ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

CMV-Erkrankung

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt CMV-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | | | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|----------------------------------|----------------|-----------|----------------------------------|-----------|----------------------------------|--------------|--|--|---------------------|
| CMV-Erkrankung | | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI] | | p-Wert ^d |
| | N ^b | | | | | | | | |
| Woche 28 nach Transplantation | 289 | 0 (0,0) | 297 | 5 (1,7) | 0,14 | [0,02; 0,80] | 0,027 | | |
| Woche 52 nach Transplantation | 289 | 30 (10,4) | 297 | 35 (11,8) | 0,88 | [0,56; 1,40] | 0,599 | | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 Observed Failure (OF) Ansatz. Hierbei werden Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausscheiden nicht als Versager (Failures) betrachtet.
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für den primären Endpunkt CMV-Erkrankung zeigt sich zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Das entspricht einer signifikanten Reduktion durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 86 % (RR [95 %-KI]: 0,14 [0,02; 0,80]; p = 0,027). Zu Woche 52 nach Transplantation zeigt sich immer noch ein numerischer Vorteil zugunsten von Letermovir (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,56; 1,40]; p = 0,599) (Tabelle 4-23).

Für die Auswertung des primären Endpunkts wird der präspezifizierte Ansatz OF für fehlende Daten angewendet, d. h. es werden nur die tatsächlich eingetretenen Ereignisse ohne Berücksichtigung der Studienabbrecher und fehlenden Werte betrachtet. Wie in Tabelle 4-24 ersichtlich sind die Anteile der Patient:innen, die die Studie abgebrochen haben sowie der Patient:innen mit fehlenden Werten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar, weswegen von keiner Verzerrung der oben beschriebenen Analyse auszugehen ist.

Tabelle 4-24: Zusätzliche Auswertungen für den Endpunkt CMV-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | |
|--|--------------------------------------|--|
| | Letermovir (N ^b = 289) | Valganciclovir (N ^b = 297) |
| Woche 28 nach Transplantation | | |
| CMV-Erkrankung | 0 (0,0) | 5 (1,7) |
| CMV-Syndrom | 0 (0,0) | 5 (1,7) |
| Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Studienabbruch vor Woche 28 | 28 (9,7) | 19 (6,4) |
| Fehlender Wert bei der Studienvsiste zu Woche 28 | 21 (7,3) | 24 (8,1) |
| Woche 52 nach Transplantation | | |
| CMV-Erkrankung | 30 (10,4) | 35 (11,8) |
| CMV-Syndrom | 24 (8,3) | 34 (11,4) |
| Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung | 6 (2,1) | 1 (0,3) |
| Studienabbruch vor Woche 52 | 32 (11,1) | 28 (9,4) |

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | |
|--|--------------------------------------|--|
| | Letermovir (N ^b = 289) | Valganciclovir (N ^b = 297) |
| Fehlender Wert bei der Studiervisite zu Woche 52 | 24 (8,3) | 25 (8,4) |

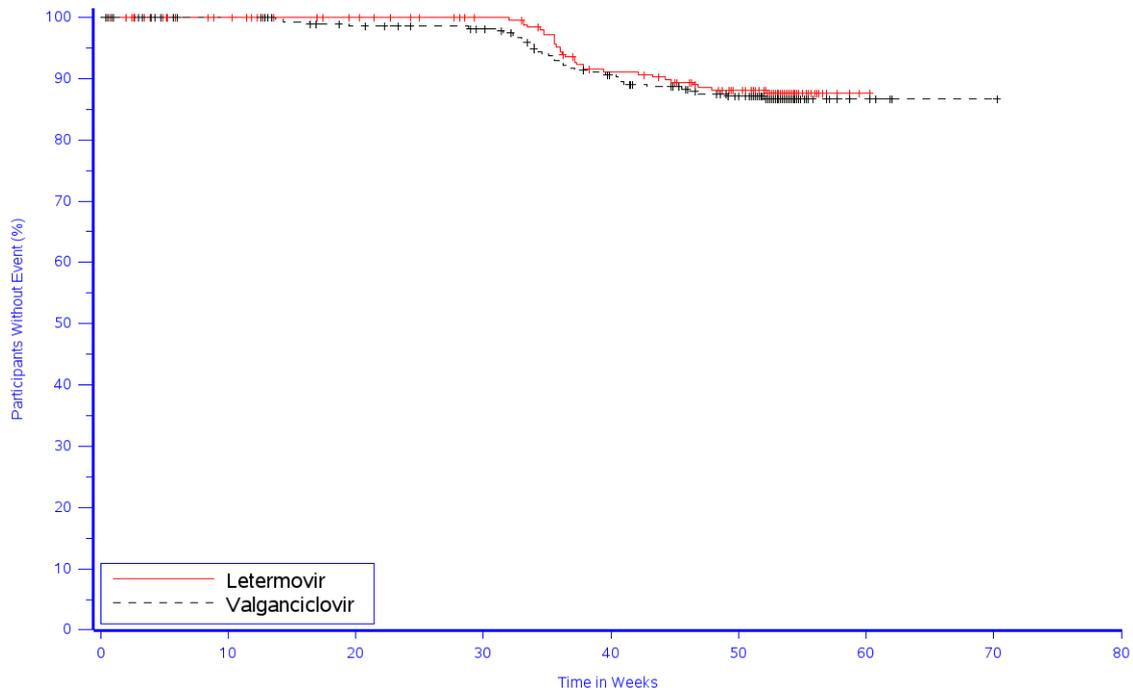
a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population
CMV: Cytomegalievirus

In der Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer CMV-Infektion zeigte sich ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir gegenüber Valganciclovir zu Woche 52 (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,56; 1,47]; p = 0,685) (Tabelle 4-25; Abbildung 3).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt CMV-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TTE-Analyse bis zu Woche 52)

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | | Valganciclovir | | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|----------------------------------|----------------------------------|---|----------------|----------------------------------|---|----------------|-------------------------------------|-----------------------|
| | 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] | N ^b | Hazard Ratio [95 %-KI] ^d | p-Wert ^{d,e} |
| CMV-Erkrankung (TTE-Analyse) | | | | | | | | |
| Woche 52 nach Transplantation | 30 (10,4) | Nicht erreicht [-; -] | 289 | 35 (11,8) | Nicht erreicht [-; -] | 297 | 0,90 [0,56; 1,47] | 0,685 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Basierend auf dem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate unter Verwendung des Wald-Konfidenzintervalls, stratifiziert nach Einsatz einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall



Number of Participants At Risk

| Time in Weeks | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| Letermovir | 289 | 267 | 258 | 249 | 222 | 203 | 1 | 0 | 0 |
| Valganciclovir | 297 | 283 | 272 | 264 | 236 | 211 | 5 | 1 | 0 |

Study: MK-8228 P002 Database Cutoff Date: 24JUN2022
Time to Onset of Adjudicated CMV Disease

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt CMV-Erkrankung der Studie MK-8228-002

CMV: Cytomegalievirus

CMV-Syndrom

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt CMV-Syndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|----------------------------------|----------------------------------|----------|----------------------------------|-----------|--|---------------------|
| | | | | | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI] | p-Wert ^d |
| CMV-Syndrom | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | | |
| | N ^b | n (%) | N ^b | n (%) | | |
| Woche 28 nach Transplantation | 289 | 0 (0,0) | 297 | 5 (1,7) | 0,14 [0,02; 0,80] | 0,027 |
| Woche 52 nach Transplantation | 289 | 24 (8,3) | 297 | 34 (11,4) | 0,73 [0,44; 1,19] | 0,209 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022

b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population

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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 Observed Failure (OF) Ansatz. Hierbei werden Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausscheiden nicht als Versager (Failures) betrachtet.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt CMV-Syndrom zeigt sich zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Das entspricht einer signifikanten Reduktion durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 86 % (RR [95 %-KI]: 0,14 [0,02; 0,80]; $p = 0,027$). Zu Woche 52 nach Transplantation zeigt sich immer noch ein numerischer Vorteil zugunsten von Letermovir (RR [95 %-KI]: 0,73 [0,44; 1,19]; $p = 0,209$) (Tabelle 4-26).

Tabelle 4-27: Einzelkomponenten des Endpunkts CMV-Syndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | |
|--|--------------------------------------|--|
| | Letermovir (N ^b = 289) | Valganciclovir (N ^b = 297) |
| CMV-Syndrom^c | | |
| CMV-Syndrom | 24 (8,3) | 34 (11,4) |
| Erhöhung von ALT oder AST um ≥ 2 x ULN | 12 (4,2) | 11 (3,7) |
| Fieber | 6 (2,1) | 8 (2,7) |
| ≥ 5 % atypische Lymphozyten | 1 (0,3) | 3 (1,0) |
| Leukopenie oder Neutropenie | 14 (4,8) | 25 (8,4) |
| Neues oder verstärktes Krankheitsgefühl oder Fatigue | 19 (6,6) | 27 (9,1) |
| Thrombozytopenie | 6 (2,1) | 11 (3,7) |
| CMV DNA- Nachweis | 24 (8,3) | 34 (11,4) |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population
c: Bei den Patient:innen müssen mindestens zwei Bedingungen zusätzlich zum positiven CMV DNA-Nachweis erfüllt sein.
CMV: Cytomegalievirus

Ein CMV-Syndrom zeigt sich bei 8,3 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 11,4 % im Valganciclovir-Arm. Neben dem Vorliegen eines CMV-DNA-Nachweises, sind in beiden Behandlungsarmen die Ereignisse Neues oder verstärktes Krankheitsgefühl oder Fatigue sowie Leukopenie oder Neutropenie die häufigsten Gründe für die Einordnung als CMV-Syndrom (Tabelle 4-27).

CMV-Endorganerkrankung

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

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|--|----------------------------------|---------|----------------------------------|---------|--|---------------------|
| | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI] | p-Wert ^d |
| Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung | N ^b | n (%) | N ^b | n (%) | | |
| Woche 28 nach Transplantation | 289 | 0 (0,0) | 297 | 0 (0,0) | - | - |
| Woche 52 nach Transplantation | 289 | 6 (2,1) | 297 | 1 (0,3) | 4,42 [0,99; 19,61] | 0,051 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 Observed Failure (OF) Ansatz. Hierbei werden Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausscheiden nicht als Versager (Failures) betrachtet.
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt CMV-Endorganerkrankung zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. Keiner der Patient:innen wies zu Woche 28 eine CMV-Endorganerkrankung auf. 52 Wochen nach Transplantation ist bei 2,1 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 0,3 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm eine CMV-Endorganerkrankung aufgetreten (Peto-OR [95 %-KI]: 4,42 [0,99; 19,61]; $p = 0,051$) (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-29: Ergänzende Ergebnisse der Einzelkomponenten des Endpunkts CMV-Endorganerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | |
|---|--------------------------------------|--|
| | Letermovir (N ^b = 289) | Valganciclovir (N ^b = 297) |
| Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung | | |
| Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung | 6 (2,1) | 1 (0,3) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 5 (1,7) | 0 (0,0) |
| Pneumonie | 1 (0,3) | 1 (0,3) |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | |
| b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population | | |
| CMV: Cytomegalievirus | | |

In den Einzelkomponenten des Endpunkts CMV-Endorganerkrankung zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit ein geringer Unterschied. CMV-Endorganerkrankungen treten im Letermovir-Arm bei 2,1 % der Patient:innen und im Valganciclovir-Arm bei 0,3 % der Patient:innen auf. Der größte Teil der auftretenden CMV-Endorganerkrankungen ist auf das Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (1,7 % vs. 0 %) zurückzuführen (Tabelle 4-29).

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.

4.3.1.3.1.2.2 Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats – 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 Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| MK-8228-002 | <p>Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats beschreibt das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 20 % Rückgang der post-Transplant eGFR von Woche 4 bis Woche 28 nach Transplantation • Akute Nierentransplantatabstoßung, die durch eine Biopsie nachgewiesen sein muss • Transplantatverlust • eGFR < 60 ml/min/1.73m² bis Woche 28 nach Transplantation <p>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>Für die Auswertungen werden die Analysezeitpunkte zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) verwendet. Für den kombinierten Endpunkt und die Endpunkte Akute Nierentransplantatabstoßung und Transplantatverlust werden zusätzlich Auswertungen zu Woche 52 nach Transplantation dargestellt.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p> |
| eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; 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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|--|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MK-8228-002 | | | | | | |

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|--|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats | 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, D+/R- sind und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-002 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 301, Valganciclovir-Arm = 300; FAS-Population: Letermovir-Arm = 289, Valganciclovir-Arm = 297). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; R: Empfänger:in; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-002 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 Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|---|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|---|---------------------|
| | 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 28 nach Transplantation | 289 | 188 (65,1) | 297 | 205 (69,0) | 0,94 [0,84; 1,05] | 0,293 |
| ≥ 20 % Rückgang der post-Transplant eGFR von Woche 4 nach Transplantation | 289 | 62 (21,5) | 297 | 72 (24,2) | 0,88 [0,65; 1,19] | 0,403 |
| Akute Nierentransplantatabstoßung | 289 | 17 (5,9) | 297 | 18 (6,1) | 0,96 [0,51; 1,83] | 0,908 |

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|--|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|--|---------------------|
| | 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 |
| Transplantatverlust | 289 | 1 (0,3) | 297 | 3 (1,0) | 0,38 [0,05; 2,69] | 0,331 |
| eGFR <60 mL/min/1.73m ² zu Woche 28 | 289 | 168 (58,1) | 297 | 184 (62,0) | 0,94 [0,82; 1,07] | 0,334 |
| Woche 52 nach Transplantation | 289 | 192 (66,4) | 297 | 205 (69,0) | 0,96 [0,86; 1,07] | 0,484 |
| Akute Nierentransplantatabstoßung | 289 | 23 (8,0) | 297 | 20 (6,7) | 1,17 [0,66; 2,09] | 0,586 |
| Transplantatverlust | 289 | 2 (0,7) | 297 | 6 (2,0) | 0,37 [0,09; 1,51] | 0,167 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 Observed Failure (OF) Ansatz. Hierbei werden Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausscheiden nicht als Versager (Failures) betrachtet.
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
Der eGFR wird mithilfe der MDRD-Gleichung berechnet. Die Messung, die dem Zeitraum von 2 bis 6 Wochen nach Transplantation am nächsten liegt, wird für den Basiswert von 4 Wochen verwendet.
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats und dessen Einzelkomponenten zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 28 Wochen nach Transplantation wurde bei 21,5 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 24,2 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein $\geq 20\%$ -iger Rückgang der post-Transplant eGFR (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,65; 1,19]; p = 0,403) beobachtet. Bei 58,1 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 62 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm wurde ein eGFR < 60 ml/min/1.73m² (RR [95 %-KI]: 0,94 [0,82; 1,07]; p = 0,334) erfasst (Tabelle 4-32).

Eine akute Nierentransplantatabstoßung wurde im Letermovir-Arm zu Woche 28 bei 5,9 % der Patient:innen und zu Woche 52 bei 8,0 % der Patient:innen festgestellt. Im Valganciclovir-Arm lagen die Werte bei 6,1 % zu Woche 28 bzw. 6,7 % zu Woche 52. Die Unterschiede waren zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant (Woche 28: RR [95 %-KI]: 0,96 [0,51; 1,83]; p = 0,908; Woche 52: RR [95 %-KI]: 1,17 [0,66; 2,09]; p = 0,586). Auch bezüglich des Auftretens von Transplantatverlusten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zu Woche 28 waren ein:e Patient:in (0,3 %) im Letermovir-Arm und drei Patient:innen (1,0 %) im Valganciclovir-Arm betroffen und zu Woche 52 waren es zwei Patient:innen (0,7 %) bzw. sechs Patient:innen (2,0 %)(Woche 28: Peto-OR [95 %-KI]: 0,38 [0,05; 2,69]; p = 0,331; Woche 52: Peto-OR [95 %-KI]: 0,37 [0,09; 1,51]; p = 0,167) (Tabelle 4-32).

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 Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| MK-8228-002 | <p>Der Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) ist definiert als das erstmalige Auftreten einer Diabeteserkrankung nach Nierentransplantation, gemäß WHO (World Health Organisation) und ADA (American Diabetes Association) Richtlinien.</p> <p>Ein NODAT-Ereignis wurde im Studienzentrum und/oder durch eine confirmatorische Analyse ermittelt. Eine confirmatorische Analyse wurde durchgeführt, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse aufgetreten ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nüchternblutzucker von ≥ 126 mg/dl • Diabetes mellitus als unerwünschtes Ereignis • Die Gabe von einem oder mehreren hypoglykämischen Mitteln nach Randomisierung <p>Für die Auswertungen werden die Analysezeitpunkte zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) und Woche 52 nach Transplantation verwendet.</p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population.</p> |
| <p>ADA: American Diabetes Association; FAS: Full-Analysis-Set; dl: Deziliter; mg: Milligramm; NODAT: Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation; WHO: World Health Organisation</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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) 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-8228-002 | | | | | | |
| Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) | 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, D+/R- sind und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-002 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 301, Valganciclovir-Arm = 300; FAS-Population: Letermovir-Arm = 289, Valganciclovir-Arm = 297). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; NODAT: Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation; R: Empfänger:in; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-002 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 Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus (NODAT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|----------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|--|---------------------|
| | 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 28 nach Transplantation | 289 | 17 (5,9) | 297 | 18 (6,1) | 0,96 [0,51; 1,82] | 0,902 |

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|----------------------------------|--|----------------------------------|----------------|----------------------------------|--|---------------------|
| | Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) | Patient:innen mit Ereignis n (%) | N ^b | Patient:innen mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI] | p-Wert ^d |
| Woche 52 nach Transplantation | | 289 18 (6,2) | | 297 | | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 Observed Failure (OF) Ansatz. Hierbei werden Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausscheiden nicht als Versager (Failures) betrachtet.
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation wurde bei 6,2 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 6,7 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein NODAT festgestellt (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,50; 1,69]; p = 0,782) (Tabelle 4-35).

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

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung der Endpunkte Wiedereinweisung ins Krankenhaus und Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| MK-8228-002 | <p>Der Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus umfasst alle stationären Krankenhausaufenthalte, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, die nach der ersten Entlassung nach Transplantation erfolgen und vom Prüfarzt gemeldet werden.</p> <p>Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, die eine Wiedereinweisung ins Krankenhaus erfahren haben.</p> <p>Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung umfasst alle stationären Krankenhausaufenthalte, bedingt durch eine CMV-Infektion/-Erkrankung, die nach der ersten Entlassung nach Transplantation erfolgen und vom Prüfarzt gemeldet werden.</p> <p>Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, die eine Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung erfahren haben.</p> <p>Für die Auswertungen werden die Analysezeitpunkte zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) und Woche 52 nach Transplantation verwendet.</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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte Wiedereinweisung ins Krankenhaus und Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer 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-8228-002 | | | | | | |
| Wiedereinweisung ins Krankenhaus | niedrig | ja | ja ^a | ja | ja | niedrig |
| Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer 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, D+/R- sind und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-002 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 301, Valganciclovir-Arm = 300; FAS-Population: Letermovir-Arm = 289, Valganciclovir-Arm = 297). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; R: Empfänger:in; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-002 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 die Endpunkte Wiedereinweisung ins Krankenhaus und Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung ist somit als niedrig anzusehen.

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

Wiedereinweisung ins Krankenhaus

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | | | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|---|------|------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|--|---------------------|
| Wiedereinweisung ins Krankenhaus ^e | ins | nach | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI] | p-Wert ^d |
| | | | N ^b | n (%) | N ^b | n (%) | | |
| Woche 28 | nach | | 289 | 100 (34,6) | 297 | 121 (40,7) | 0,85 [0,69; 1,05] | 0,129 |
| Woche 52 | nach | | 289 | 127 (43,9) | 297 | 151 (50,8) | 0,87 [0,73; 1,03] | 0,098 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 Observed Failure (OF) Ansatz. Hierbei werden Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausscheiden nicht als Versager (Failures) betrachtet.
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Wiedereinweisung ins Krankenhaus, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation hatten 43,9 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 50,8 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm eine Wiedereinweisung ins Krankenhaus (RR [95 %-KI]: 0,87 [0,73; 1,03]; p = 0,098) (Tabelle 4-38).

Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | | | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|---|------|------|----------------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|--|---------------------|
| Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung | ins | nach | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI] | p-Wert ^d |
| | | | N ^b | n (%) | N ^b | n (%) | | |
| Woche 28 | nach | | 289 | 5 (1,7) | 297 | 7 (2,4) | 0,73 [0,23; 2,29] | 0,592 |
| Woche 52 | nach | | 289 | 35 (12,1) | 297 | 34 (11,4) | 1,06 [0,68; 1,65] | 0,796 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 Observed Failure (OF) Ansatz. Hierbei werden Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausscheiden nicht als Versager (Failures) betrachtet.
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation hatten 12,1 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 11,4 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm eine Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung (RR [95 %-KI]: 1,06 [0,68; 1,65]; p = 0,796) (Tabelle 4-39).

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 Opportunistische Infektionen

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Opportunistische Infektionen

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| MK-8228-002 | <p>Opportunistische Infektionen sind definiert als das Auftreten einer der folgenden Ereignisse nach Transplantation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie durch <i>Pneumocystis jirovecii</i> • BK-Virus-Infektion • Humanes Polyomavirus-Infektion (Nicht BK-Virus) • Herpes-Simplex (HSV)-Virus-Infektion (inklusive oberflächlicher, z. B. oraler HSV-Infektion und systemischer HSV-Infektion) • Varizella-Zoster-Infektion (inklusive primäre Varizella-Zoster-Infektion und Herpes zoster) • Orale Candidiasis • Candidiasis (d. h. nicht-orale <i>Candida</i>-Infektion) • Mykobakterium tuberculosis-Infektion <p>Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, bei denen eines der oben genannten Ereignisse auftrat.</p> <p>Für die Auswertung werden die Analysezeitpunkte zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) und Woche 52 nach Transplantation verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p> |
| FAS: Full-Analysis-Set; HSV: Herpes-Simplex-Virus | |

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Opportunistische 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-8228-002 | | | | | | |
| Opportunistische 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, D+/R- sind und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-002 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 301, Valganciclovir-Arm = 300; FAS-Population: Letermovir-Arm = 289, Valganciclovir-Arm = 297). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; R: Empfänger:in; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-002 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 Opportunistische Infektionen ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Opportunistische Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | | | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|---|----------------|-----------|----------------------------------|-----------|----------------------------------|--|--|--|---------------------|
| Opportunistische Infektionen ^e | | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^e [95 %-KI] | | p-Wert ^d |
| | N ^b | | N ^b | | N ^b | | | | |
| Woche 28 nach Transplantation | 289 | 30 (10,4) | 297 | 36 (12,1) | 0,86 [0,54; 1,36] | | 0,516 | | |
| Woche 52 nach Transplantation | 289 | 47 (16,3) | 297 | 51 (17,2) | 0,95 [0,66; 1,36] | | 0,779 | | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | Valganciclovir | Letermovir vs. Valganciclovir |
|---|---|---|---|
| Opportunistische Infektionen^c | Patient:innen mit Ereignis n (%) | Patient:innen mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio^e [95 %-KI] p-Wert^d |
| | N ^b | N ^b | |

b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population

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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 Observed Failure (OF) Ansatz. Hierbei werden Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausscheiden nicht als Versager (Failures) betrachtet.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

e: Opportunistische Infektionen sind wie folgt definiert: Pneumonie durch *Pneumocystis jirovecii*, BK-Virus -Infektion, Humanes Polyomavirus-Infektion (Nicht BK-Virus), Herpes simplex (HSV)-Virus Infektion (inklusive oberflächlicher, z.B. oraler HSV-Infektion und systemischer HSV-Infektion), Varizella zoster-Infektion (inklusive primäre Varizella zoster-Infektion und Herpes zoster), Orale Candidiasis, Candidiasis (d.h. nicht-orale Candida-Infektion), Mykobakterium tuberculosis-Infektion

KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Opportunistische Infektionen zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation trat bei 16,3 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 17,2 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein entsprechendes Ereignis auf (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,66; 1,36]; p = 0,779) (Tabelle 4-35).

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 Gabe von G-CSF

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Gabe von G-CSF

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MK-8228-002 | <p>Der Endpunkt Gabe von G-CSF ist definiert als die zusätzliche Gabe einer der folgenden Therapien am Tag der ersten Verabreichung des Studienmedikaments oder danach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Filgrastim • Filgrastim aafi • Filgrastim sndz • Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktoren • Immunglobulin G human • Lenograstim <p>Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, die während der Behandlung und während der gesamten Studiendauer eine G-CSF-Gabe erfahren haben.</p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der FAS-Population.</p> |
| FAS: Full-Analysis-Set; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor | |

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Gabe von G-CSF 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-8228-002 | | | | | | |
| Gabe von G-CSF | 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, D+/R- sind und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-002 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 301, Valganciclovir-Arm = 300; FAS-Population: Letermovir-Arm = 289, Valganciclovir-Arm = 297). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; FAS: Full-Analysis-Set; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; ITT: Intention-To-Treat; R: Empfänger:in; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-002 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 Gabe von G-CSF ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gabe von G-CSF für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Gabe von G-CSF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|----------------------------------|----------------------------------|----------|----------------------------------|-----------|--|---------------------|
| | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI] | p-Wert ^d |
| Gabe von G-CSF ^e | N ^b | n (%) | N ^b | n (%) | | |
| Während der Behandlungsphase | 289 | 13 (4,5) | 297 | 50 (16,8) | 0,27 [0,15; 0,48] | < 0,001 |
| Während der gesamten Studie | 289 | 21 (7,3) | 297 | 56 (18,9) | 0,39 [0,24; 0,62] | < 0,001 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | Valganciclovir | Letermovir vs. Valganciclovir |
|--|--|--|--|
| Gabe von G-CSF ^e | Patient:innen mit Ereignis n (%) N ^b | Patient:innen mit Ereignis n (%) N ^b | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden. Das Vorgehen bei fehlenden Werten ist der Observed Failure (OF) Ansatz. Hierbei werden Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausscheiden nicht als Versager (Failures) betrachtet. | | | |
| d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) | | | |
| e: G-CSF umfasst: Filgrastim, Filgrastim aafi, Filgrastim sndz, Granulocyte colony stimulating factor, Humanes Immunoglobulin G, Lenograstim. | | | |
| Die Behandlungsphase wird definiert als der Zeitraum von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Ende der Behandlung + 14 Tage. | | | |
| Die gesamte Studie wird definiert als der Zeitraum von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum letzten Besuchsdatum | | | |
| G-CSF: Granulocyte colony stimulating factor (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor); KI: Konfidenzintervall | | | |

Für den Endpunkt Gabe von G-CSF zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Während der Behandlung haben lediglich 4,5 % der Patient:innen im Letermovir-Arm eine G-CSF-Gabe erhalten. Im Valganciclovir-Arm waren dies 16,8 % der Patient:innen. Das entspricht einer signifikanten Reduktion der G-CSF-Gabe durch eine Prophylaxe mit Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir um 73 % (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,15; 0,48]; $p < 0,001$). Auch die Auswertung über die gesamte Studiendauer ergibt, dass lediglich 7,3 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 18,9 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm G-CSF erhalten haben. Das entspricht einer signifikanten Reduktion der G-CSF-Gabe durch eine Prophylaxe mit Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir um 61 % (RR [95 %-KI]: 0,39 [0,24; 0,62]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-45).

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.

4.3.1.3.1.2.7 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 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|---|
| MK-8228-002 | <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 (49). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS relevant ist und dargestellt 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 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (50). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (4).</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. Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (4).</p> <p>Für die Auswertungen werden die Datenschnitte zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) und zu Woche 52 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.</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 12 (während der Behandlung), Woche 28 (Behandlungsende) und Woche 52 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; 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 4-47: 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 | 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, D+/R- sind und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-002 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 301, Valganciclovir-Arm = 300; FAS-Population: Letermovir-Arm = 289, Valganciclovir-Arm = 297). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; R: Empfänger:in; 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-8228-002 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. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der Studie MK-8228-002 liegen die Rücklaufquoten beim Fragebogen (EQ-5D VAS) zu Studienbeginn in beiden Studienarmen bei über 90 %.

Follow-up-Verluste

Sowohl im Interventions-Arm als auch im Kontroll-Arm bleiben die Rücklaufquoten bis Woche 52 nach Therapiebeginn bei noch jeweils über 70 % und damit auf einem hohen Niveau.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS als niedrig eingestuft.

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 4-48: 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-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|----------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|--|---------------------|
| | 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 |
| Zu Woche 28 nach Transplantation | 284 | 110 (38,7) | 294 | 100 (34,0) | 1,14 [0,92; 1,41] | 0,240 |
| Zu Woche 52 nach Transplantation | 284 | 100 (35,2) | 294 | 98 (33,3) | 1,06 [0,84; 1,32] | 0,639 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 1 MID ($\geq 15\%$ der Skalenspannweite) im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Verbesserung entspricht einer positiven Veränderung (> 0) im Vergleich zu
EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference

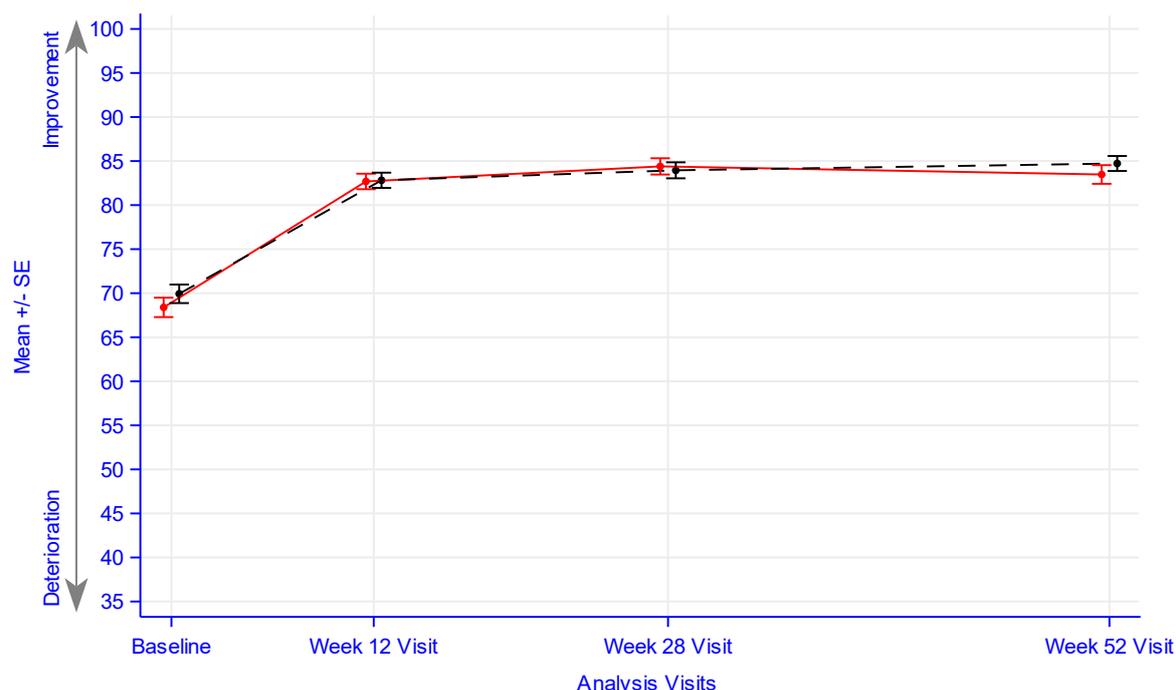
Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 15 Punkten zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir (Tabelle 4-48).

Auswertung über den Studienverlauf

Tabelle 4-49: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D VAS aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| EQ-5D VAS | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 294 |
| Baseline | | |
| N ^c | 274 | 276 |
| Mittelwert (SD) | 68,4 (18,3) | 69,9 (17,5) |
| Median (Q1; Q3) | 70,0 (59,0; 80,0) | 74,5 (60,0; 81,0) |
| Min, Max | 5,0; 100,0 | 20,0; 100,0 |
| Zu Woche 12 nach Transplantation | | |
| N ^c | 220 | 234 |
| Mittelwert (SD) | 82,7 (13,0) | 82,8 (13,3) |
| Median (Q1; Q3) | 85,0 (75,0; 91,0) | 85,0 (76,0; 91,0) |

| EQ-5D VAS | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 294 |
| Min, Max | 28,0; 100,0 | 20,0; 100,0 |
| Zu Woche 28 nach Transplantation | | |
| N ^c | 226 | 242 |
| Mittelwert (SD) | 84,4 (13,9) | 84,0 (14,1) |
| Median (Q1; Q3) | 87,0 (80,0; 95,0) | 87,0 (80,0; 93,0) |
| Min, Max | 20,0; 100,0 | 12,0; 100,0 |
| Zu Woche 52 nach Transplantation | | |
| N ^c | 208 | 217 |
| Mittelwert (SD) | 83,5 (15,3) | 84,7 (12,5) |
| Median (Q1; Q3) | 90,0 (78,0; 95,0) | 86,0 (80,0; 95,0) |
| Min, Max | 26,0; 100,0 | 30,0; 100,0 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt Die Skala reicht von 0 (schlechtester Wert) bis 100 (bester Wert) EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; Max: Maximum; Min: Minimum Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung | | |



Number of participants

| | | | | | |
|---------|----------------|-----|-----|-----|-----|
| — — — — | Valganciclovir | 276 | 234 | 242 | 217 |
| — — — — | Letermovir | 274 | 220 | 226 | 208 |

Study: MK-8228 P002(Database Cutoff Date: 24JUN2022)
EQ-5D VAS

Abbildung 4: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala

Aus Tabelle 4-49 und Abbildung 4 ist ersichtlich, dass sich die Werte der EQ-5D VAS zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten, und den Patient:innen, die Valganciclovir erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich zu Beginn in beiden Studienarmen und bleiben dann ab Woche 12 nach Transplantation nahezu identisch auf einem gleichbleibenden konstanten Niveau.

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 anhand des SF-36v2 – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|--|
| MK-8228-002 | <p>Zur Einschätzung der Lebensqualität wird der Fragebogen SF-36v2 herangezogen.</p> <p>Der SF-36 ist ein generisches und international eingesetztes Messinstrument zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien (26). Seit 2011 ist die Version 2 des Fragebogens verfügbar. Der SF-36v2 umfasst 36 Fragen, die in 8 Domänen eingeteilt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) Körperliche Funktionsfähigkeit 2.) Körperliche Rollenfunktion 3.) Körperliche Schmerzen 4.) Allgemeine Gesundheitswahrnehmung 5.) Vitalität 6.) Soziale Funktionsfähigkeit 7.) Emotionale Rollenfunktion 8.) Psychisches Wohlbefinden <p>Die Domänen werden zusätzlich zu zwei Summenscores zusammengefasst:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) Körperlicher Summenscore (PCS) 2.) Psychischer Summenscore (MCS) <p>Die Fragen beantwortet der/die Patient:in auf einer Likert-Skala mit ein bis sechs Punkten oder im Falle von Fragen mit einer dichotomen Ausprägung mit „ja“ oder „nein“. Zur Auswertung des SF-36v2 werden die Durchschnittswerte der einzelnen Skalen in Werte zwischen 0 und 100 transformiert, wobei höhere Werte für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen.</p> <p>Hauptanalysen</p> <p>Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, deren Einzelskalen und Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um eine bestimmte Anzahl an Punkten verschlechtert, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität widerspiegelt. Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite dargestellt (4, 51).</p> <p>Für die Auswertungen werden die Analysezeitpunkte zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) und zu Woche 52 nach Transplantation verwendet. Zur Vermeidung von Beeinflussung füllten die Patienten den Fragebogen vor der Durchführung von studienbedingten Prozeduren selbstständig mithilfe eines elektronischen Eingabetools aus.</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf des SF-36v2 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> |

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| | Der SF-36v2-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 12, zu Woche 28 (Behandlungsende) und zu Woche 52 nach Transplantation erhoben. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population. |
| FAS: Full-Analysis-Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MCS: psychischer Summenscore; PCS: körperlicher Summenscore; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; SF-36v2: Short-Form 36 Version 2 | |

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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|--|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MK-8228-002 | | | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 | 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, D+/R- sind und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (FAS-Population). In der Studie MK-8228-002 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 301, Valganciclovir-Arm = 300; FAS-Population: Letermovir-Arm = 284, Valganciclovir-Arm = 292). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-To-Treat; R: Empfänger:in; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short-Form 36 Version 2</p> | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-002 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. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der Studie MK-8228-002 liegen die Rücklaufquoten beim Fragebogen (SF-36v2) zu Studienbeginn in beiden Studienarmen bei über 90 %.

Follow-up-Verluste

Sowohl im Interventions-Arm als auch im Kontroll-Arm bleiben die Rücklaufquoten bis Woche 52 nach Therapiebeginn überwiegend auf einem hohen Niveau.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des SF-36v2, befindet sich in Anhang 4-F.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalysen

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Körperliche Funktionsfähigkeit) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|--------------------------------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|---|---------------------|
| | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c | p-Wert ^d |
| SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit | N ^b | n (%) | N ^b | n (%) | [95 %-KI] | |
| Zu Woche 28 nach Transplantation | 284 | 148 (52,1) | 292 | 157 (53,8) | 0,97 [0,83; 1,13] | 0,685 |
| Zu Woche 52 nach Transplantation | 284 | 136 (47,9) | 292 | 141 (48,3) | 0,99 [0,84; 1,17] | 0,910 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022

b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag

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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 1 MID ($\geq 15\%$ der Skalenspannweite) im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Verbesserung entspricht einer positiven Veränderung (> 0) im Vergleich zu

KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; SF-36: 36-items Short Form Health Survey version 2.0

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigt sich für die Responderanalyse basierend auf einer MID von 15 Punkten in der Subskala Körperliche Funktionsfähigkeit zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir (Tabelle 4-52).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Körperliche Rollenfunktion) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | | | | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|----------------------------------|-------|----|------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|--|--|---------------------|
| SF-36 Körperliche Rollenfunktion | | | | 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 | | | | |
| Zu | Woche | 28 | nach | 284 | 137 (48,2) | 292 | 126 (43,2) | 1,12 [0,94; 1,34] | | 0,219 |
| Transplantation | | | | | | | | | | |
| Zu | Woche | 52 | nach | 284 | 125 (44,0) | 292 | 118 (40,4) | 1,09 [0,90; 1,32] | | 0,385 |
| Transplantation | | | | | | | | | | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 1 MID ($\geq 15\%$ der Skalenspannweite) im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Verbesserung entspricht einer positiven Veränderung (> 0) im Vergleich zu
KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; SF-36: 36-items Short Form Health Survey version 2.0

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigt sich für die Responderanalyse basierend auf einer MID von 15 Punkten in der Subskala Körperliche Rollenfunktion zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir (Tabelle 4-53).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Körperliche Schmerzen) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | | | | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|----------------------------------|-------|----|------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|--|--|---------------------|
| SF-36 Körperliche Schmerzen | | | | 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 | | | | |
| Zu | Woche | 28 | nach | 284 | 119 (41,9) | 292 | 111 (38,0) | 1,10 [0,90; 1,35] | | 0,342 |
| Transplantation | | | | | | | | | | |
| Zu | Woche | 52 | nach | 284 | 119 (41,9) | 292 | 106 (36,3) | 1,15 [0,94; 1,41] | | 0,172 |
| Transplantation | | | | | | | | | | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 1 MID ($\geq 15\%$ der Skalenspannweite) im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Verbesserung entspricht einer positiven Veränderung (> 0) im Vergleich zu
KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; SF-36: 36-items Short Form Health Survey version 2.0

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigt sich für die Responderanalyse basierend auf einer MID von 15 Punkten in der Subskala Körperliche Schmerzen zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | | | | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|---|-------|----|------|----------------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|--|-------|---------------------|
| SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung | | | | 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 | | | | |
| Zu | Woche | 28 | nach | 284 | 94 (33,1) | 292 | 89 (30,5) | 1,09 [0,85; 1,38] | 0,503 | |
| Transplantation | | | | | | | | | | |
| Zu | Woche | 52 | nach | 284 | 88 (31,0) | 292 | 74 (25,3) | 1,22 [0,94; 1,59] | 0,134 | |
| Transplantation | | | | | | | | | | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 1 MID ($\geq 15\%$ der Skalenspannweite) im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Verbesserung entspricht einer positiven Veränderung (> 0) im Vergleich zu
KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; SF-36: 36-items Short Form Health Survey version 2.0

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigt sich für die Responderanalyse basierend auf einer MID von 15 Punkten in der Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir (Tabelle 4-55).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Vitalität) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | | | | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|----------------------------------|-------|----|------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|--|-------|---------------------|
| SF-36 Vitalität | | | | 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 | | | | |
| Zu | Woche | 28 | nach | 284 | 112 (39,4) | 292 | 115 (39,4) | 1,00 [0,82; 1,23] | 0,982 | |
| Transplantation | | | | | | | | | | |
| Zu | Woche | 52 | nach | 284 | 115 (40,5) | 292 | 99 (33,9) | 1,19 [0,96; 1,48] | 0,105 | |
| Transplantation | | | | | | | | | | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 1 MID ($\geq 15\%$ der Skalenspannweite) im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Verbesserung entspricht einer positiven Veränderung (> 0) im Vergleich zu
KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; SF-36: 36-items Short Form Health Survey version 2.0

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigt sich für die Responderanalyse basierend auf einer MID von 15 Punkten in der Subskala Vitalität zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir (Tabelle 4-56).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Soziale Funktionsfähigkeit) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | | | | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|----------------------------------|-------|----|------|----------------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|--|-------|---------------------|
| SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit | | | | 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 | | | | |
| Zu | Woche | 28 | nach | 284 | 97 (34,2) | 292 | 86 (29,5) | 1,16 [0,91; 1,47] | 0,226 | |
| Transplantation | | | | | | | | | | |
| Zu | Woche | 52 | nach | 284 | 88 (31,0) | 292 | 83 (28,4) | 1,09 [0,85; 1,40] | 0,507 | |
| Transplantation | | | | | | | | | | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 1 MID ($\geq 15\%$ der Skalenspannweite) im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Verbesserung entspricht einer positiven Veränderung (> 0) im Vergleich zu
KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; SF-36: 36-items Short Form Health Survey version 2.0

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigt sich für die Responderanalyse basierend auf einer MID von 15 Punkten in der Subskala Soziale Funktionsfähigkeit zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir (Tabelle 4-57)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Emotionale Rollenfunktion) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | | | | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|----------------------------------|-------|----|------|----------------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|--|-------|---------------------|
| SF-36 Emotionale Rollenfunktion | | | | 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 | | | | |
| Zu | Woche | 28 | nach | 284 | 83 (29,2) | 292 | 70 (24,0) | 1,22 [0,93; 1,60] | 0,157 | |
| Transplantation | | | | | | | | | | |
| Zu | Woche | 52 | nach | 284 | 64 (22,5) | 292 | 60 (20,5) | 1,10 [0,80; 1,50] | 0,567 | |
| Transplantation | | | | | | | | | | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 1 MID ($\geq 15\%$ der Skalenspannweite) im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Verbesserung entspricht einer positiven Veränderung (> 0) im Vergleich zu
KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; SF-36: 36-items Short Form Health Survey version 2.0

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigt sich für die Responderanalyse basierend auf einer MID von 15 Punkten in der Subskala Emotionale Rollenfunktion zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir (Tabelle 4-58).

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Subskala Psychisches Wohlbefinden) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | | | | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|----------------------------------|-------|----|------|----------------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|---|---------------------|
| SF-36 Psychisches Wohlbefinden | | | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c | |
| | | | | N ^b | n (%) | N ^b | n (%) | [95 %-KI] | p-Wert ^d |
| Zu | Woche | 28 | nach | 284 | 81 (28,5) | 292 | 85 (29,1) | 0,98 [0,76; 1,27] | 0,875 |
| Transplantation | | | | 284 | 69 (24,3) | 292 | 67 (22,9) | 1,06 [0,79; 1,42] | 0,710 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 1 MID ($\geq 15\%$ der Skalenspannweite) im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Verbesserung entspricht einer positiven Veränderung (> 0) im Vergleich zu
KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; SF-36: 36-items Short Form Health Survey version 2.0

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigt sich für die Responderanalyse basierend auf einer MID von 15 Punkten in der Subskala Psychisches Wohlbefinden zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Körperlicher Summenscore) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | | | | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|----------------------------------|-------|----|------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|---|---------------------|
| SF-36 Körperlicher Summenscore | | | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c | |
| | | | | N ^b | n (%) | N ^b | n (%) | [95 %-KI] | p-Wert ^d |
| Zu | Woche | 28 | nach | 284 | 118 (41,5) | 292 | 113 (38,7) | 1,07 [0,88; 1,31] | 0,485 |
| Transplantation | | | | 284 | 120 (42,3) | 292 | 101 (34,6) | 1,22 [0,99; 1,50] | 0,061 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 1 MID ($\geq 15\%$ der Skalenspannweite) im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Verbesserung entspricht einer positiven Veränderung (> 0) im Vergleich zu
KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; SF-36: 36-items Short Form Health Survey version 2.0

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigt sich für die Responderanalyse basierend auf einer MID von 9,4 Punkten des Körperlichen Summenscores zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 (Psychischer Summenscore) mit einer Verbesserung um mindestens 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | | | | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|----------------------------------|-------|----|------|----------------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|--|-------|---------------------|
| SF-36 Psychischer Summenscore | | | | 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 | | N ^b | | | | |
| Zu | Woche | 28 | nach | 284 | 43 (15,1) | 292 | 44 (15,1) | 1,00 [0,68; 1,48] | 0,981 | |
| Zu | Woche | 52 | nach | 284 | 33 (11,6) | 292 | 44 (15,1) | 0,77 [0,51; 1,18] | 0,227 | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 1 MID ($\geq 15\%$ der Skalenspannweite) im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Verbesserung entspricht einer positiven Veränderung (> 0) im Vergleich zu
KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; SF-36: 36-items Short Form Health Survey version 2.0

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigt sich für die Responderanalyse basierend auf einer MID von 9,6 Punkten des Psychischen Summenscores zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir (Tabelle 4-61).

Auswertung über den Studienverlauf

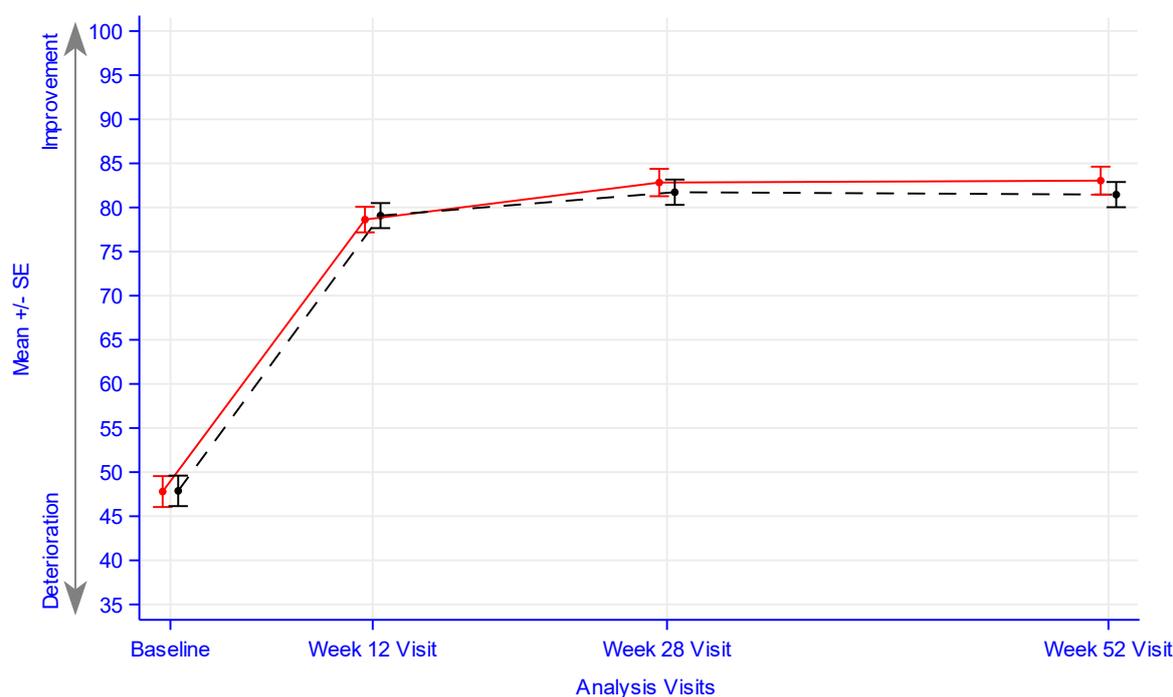
Körperliche Funktionsfähigkeit

Tabelle 4-62: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| Baseline | | |
| N ^c | 270 | 273 |
| Mittelwert (SD) | 47,8 (28,8) | 47,9 (28,6) |
| Median (Q1; Q3) | 50,0 (25,0; 70,0) | 50,0 (25,0; 70,0) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 0,0; 100,0 |
| Zu Woche 12 nach Transplantation | | |
| N ^c | 204 | 223 |
| Mittelwert (SD) | 78,6 (20,7) | 79,1 (21,2) |
| Median (Q1; Q3) | 85,0 (70,0; 95,0) | 85,0 (70,0; 95,0) |
| Min, Max | 5,0; 100,0 | 0,0; 100,0 |
| Zu Woche 28 nach Transplantation | | |
| N ^c | 223 | 240 |
| Mittelwert (SD) | 82,8 (23,1) | 81,7 (22,2) |
| Median (Q1; Q3) | 90,0 (75,0; 100,0) | 90,0 (75,0; 100,0) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 0,0; 100,0 |
| Zu Woche 52 nach Transplantation | | |
| N ^c | 204 | 216 |

| SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|--------------------------------------|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| Mittelwert (SD) | 83,0 (22,6) | 81,5 (21,0) |
| Median (Q1; Q3) | 95,0 (75,0; 100,0) | 90,0 (70,0; 100,0) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 5,0; 100,0 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
Die Skala reicht von 0 (schlechtester Wert) bis 100 (bester Wert)
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SF-36v2: 36-items Short Form Health Survey version 2.0



Number of participants

| | | | | |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|
| — — — — Letermovir | 270 | 204 | 223 | 204 |
| - - - - Valganciclovir | 273 | 223 | 240 | 216 |

Study: MK-8228 P002(Database Cutoff Date: 24JUN2022)

SF-36 Physical Functioning

Abbildung 5: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Körperliche Funktionsfähigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

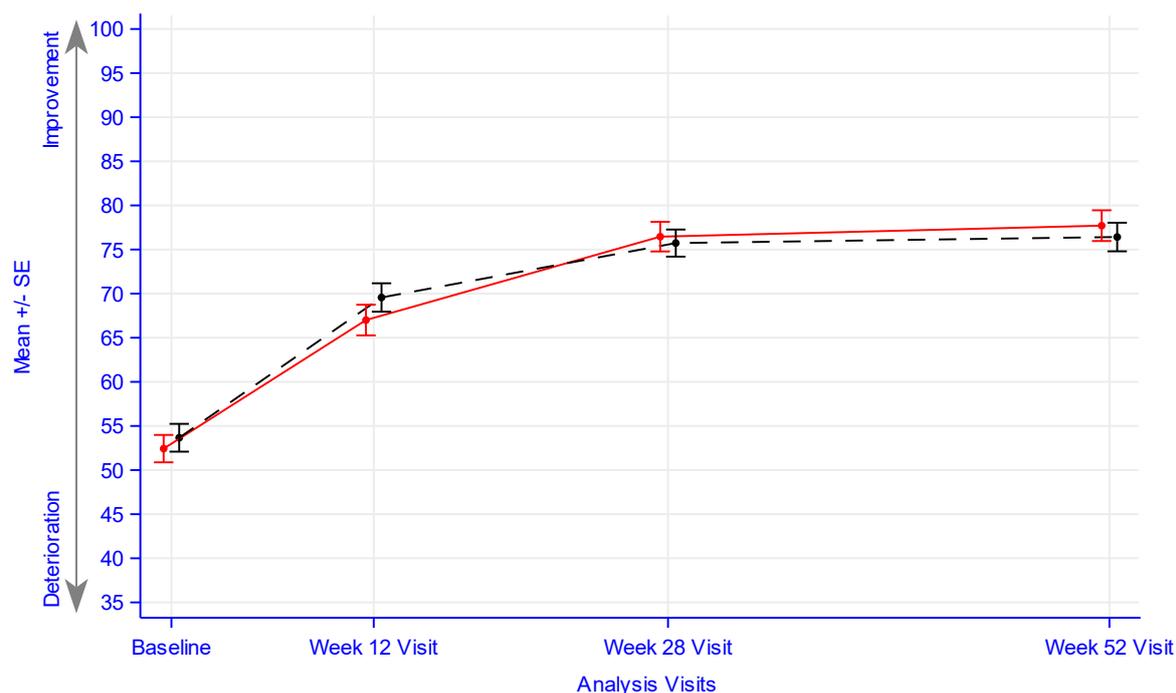
SE Standardfehler; SF-36v2: Short-Form 36 Version 2

Aus Tabelle 4-62 und Abbildung 5 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Subskala Körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36v2 zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten und den Patient:innen, die Valganciclovir erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich zu Beginn in beiden Studienarmen und bleiben dann ab Woche 12 nach Transplantation nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau.

Körperliche Rollenfunktion

Tabelle 4-63: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Körperliche Rollenfunktion des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| SF-36 Körperliche Rollenfunktion | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| Baseline | | |
| N ^c | 270 | 273 |
| Mittelwert (SD) | 52,4 (25,5) | 53,7 (26,0) |
| Median (Q1; Q3) | 50,0 (31,3; 68,8) | 50,0 (37,5; 75,0) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 0,0; 100,0 |
| Zu Woche 12 nach Transplantation | | |
| N ^c | 204 | 223 |
| Mittelwert (SD) | 67,0 (24,8) | 69,6 (24,1) |
| Median (Q1; Q3) | 75,0 (50,0; 87,5) | 75,0 (56,3; 87,5) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 0,0; 100,0 |
| Zu Woche 28 nach Transplantation | | |
| N ^c | 223 | 240 |
| Mittelwert (SD) | 76,5 (25,0) | 75,7 (23,8) |
| Median (Q1; Q3) | 81,3 (62,5; 100,0) | 81,3 (62,5; 100,0) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 0,0; 100,0 |
| Zu Woche 52 nach Transplantation | | |
| N ^c | 204 | 216 |
| Mittelwert (SD) | 77,7 (24,9) | 76,4 (23,8) |
| Median (Q1; Q3) | 87,5 (62,5; 100,0) | 81,3 (59,4; 100,0) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 0,0; 100,0 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | |
| b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag | | |
| c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt | | |
| Die Skala reicht von 0 (schlechtester Wert) bis 100 (bester Wert) | | |
| Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SF-36v2: 36-items Short Form Health Survey version 2.0 | | |



Number of participants

| Group | Baseline | Week 12 Visit | Week 28 Visit | Week 52 Visit |
|----------------|----------|---------------|---------------|---------------|
| Letermovir | 270 | 204 | 223 | 204 |
| Valganciclovir | 273 | 223 | 240 | 216 |

Study: MK-8228 P002(Database Cutoff Date: 24JUN2022)

SF-36 Role Physical

Abbildung 6: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Körperliche Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SE: Standardfehler; SF-36v2: Short-Form 36 Version 2

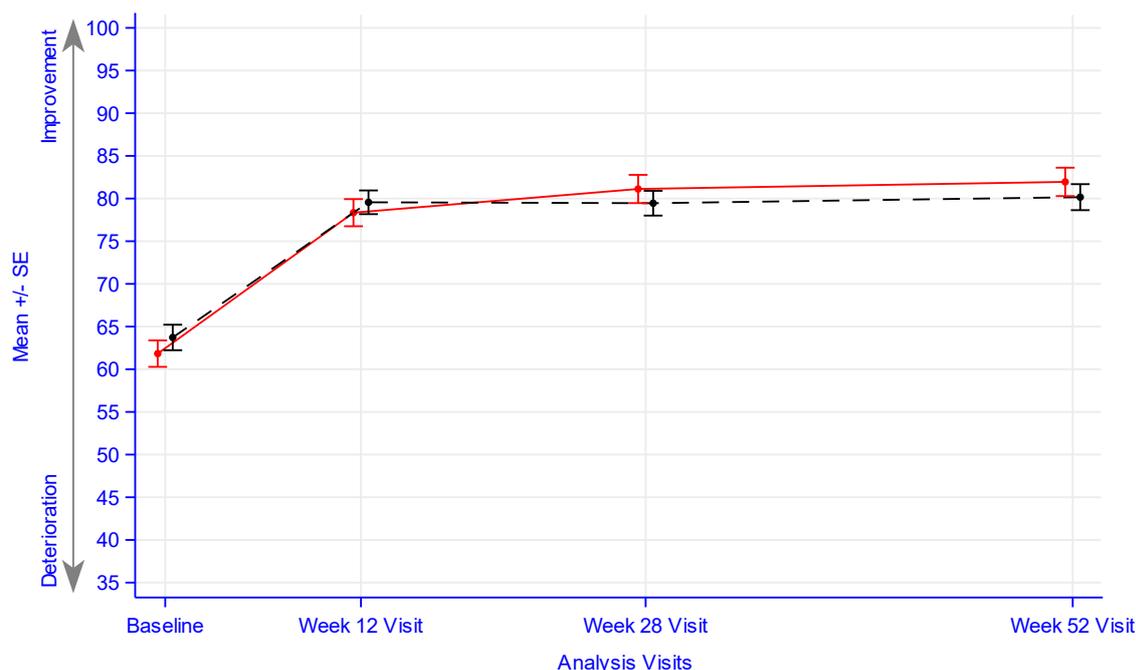
Aus Tabelle 4-63 und Abbildung 6 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Subskala Körperliche Rollenfunktion des SF-36v2 zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten und den Patient:innen, die Valganciclovir erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich zu Beginn in beiden Studienarmen und bleiben dann ab Woche 28 nach Transplantation nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau.

Körperliche Schmerzen

Tabelle 4-64: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Körperliche Schmerzen des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| SF-36 Körperliche Schmerzen | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|-----------------------------|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| Baseline | | |
| N ^c | 270 | 272 |
| Mittelwert (SD) | 61,8 (25,5) | 63,7 (24,6) |
| Median (Q1; Q3) | 62,0 (41,0; 84,0) | 62,0 (41,0; 84,0) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 0,0; 100,0 |

| SF-36 Körperliche Schmerzen | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| Zu Woche 12 nach Transplantation | | |
| N ^c | 204 | 223 |
| Mittelwert (SD) | 78,3 (22,7) | 79,6 (20,7) |
| Median (Q1; Q3) | 84,0 (64,0; 100,0) | 84,0 (62,0; 100,0) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 22,0; 100,0 |
| Zu Woche 28 nach Transplantation | | |
| N ^c | 223 | 240 |
| Mittelwert (SD) | 81,1 (24,7) | 79,5 (22,5) |
| Median (Q1; Q3) | 84,0 (74,0; 100,0) | 84,0 (73,0; 100,0) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 0,0; 100,0 |
| Zu Woche 52 nach Transplantation | | |
| N ^c | 203 | 216 |
| Mittelwert (SD) | 82,0 (23,7) | 80,2 (22,4) |
| Median (Q1; Q3) | 100,0 (72,0; 100,0) | 84,0 (66,0; 100,0) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 12,0; 100,0 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt Die Skala reicht von 0 (schlechtester Wert) bis 100 (bester Wert) Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SF-36v2: 36-items Short Form Health Survey version 2.0 | | |



Number of participants

| Time Point | Letermovir | Valganciclovir |
|---------------|------------|----------------|
| Baseline | 270 | 272 |
| Week 12 Visit | 204 | 223 |
| Week 28 Visit | 223 | 240 |
| Week 52 Visit | 203 | 216 |

Study: MK-8228 P002(Database Cutoff Date: 24JUN2022)
SF-36 Bodily Pain

Abbildung 7: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Körperliche Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SE: Standardfehler; SF-36v2: Short-Form 36 Version 2

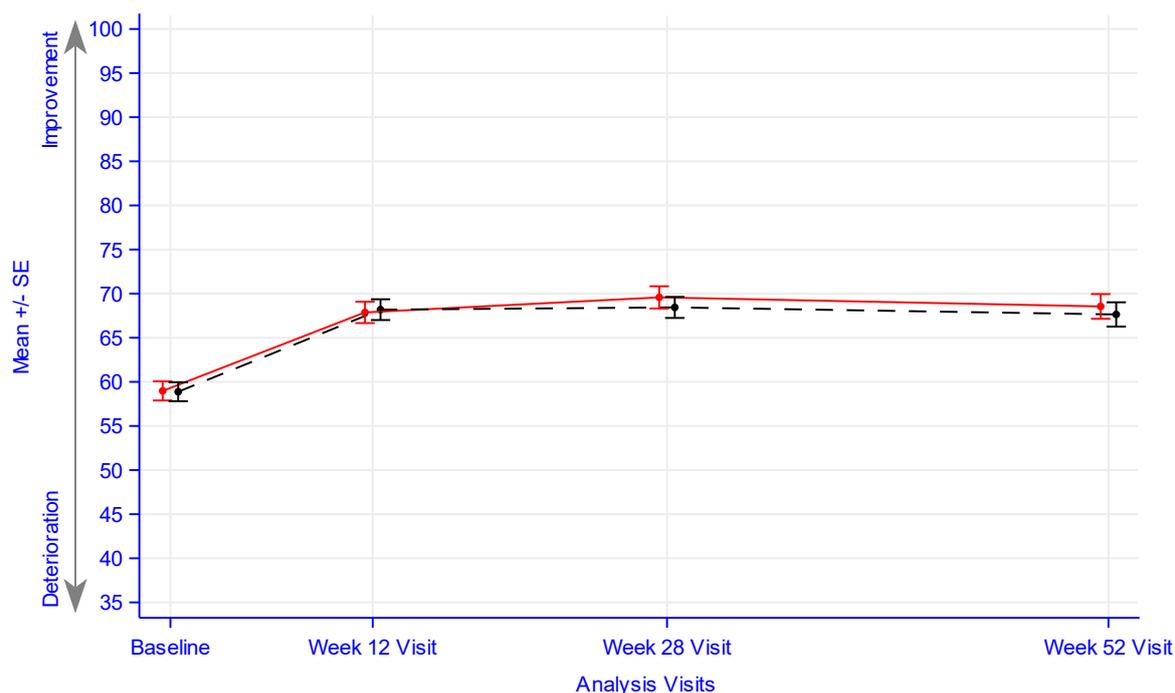
Aus Tabelle 4-64 und Abbildung 7 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Subskala Körperliche Schmerzen des SF-36v2 zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten und den Patient:innen, die Valganciclovir erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich zu Beginn in beiden Studienarmen und bleiben dann ab Woche 12 nach Transplantation nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau.

Allgemeine Gesundheitswahrnehmung

Tabelle 4-65: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| Baseline | | |
| N ^c | 270 | 273 |
| Mittelwert (SD) | 59,0 (17,8) | 58,9 (17,7) |
| Median (Q1; Q3) | 57,0 (47,0; 72,0) | 57,0 (47,0; 72,0) |

| SF-36 Gesundheitswahrnehmung | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|--|----------------------------------|----------------------|
| | Letermovir | Valganciclovir |
| | N ^b = 284 | N ^b = 292 |
| Min, Max | 10,0; 100,0 | 5,0; 100,0 |
| Zu Woche 12 nach Transplantation | | |
| N ^c | 204 | 223 |
| Mittelwert (SD) | 67,9 (17,3) | 68,2 (17,6) |
| Median (Q1; Q3) | 67,0 (57,0; 82,0) | 70,0 (55,0; 82,0) |
| Min, Max | 10,0; 100,0 | 10,0; 100,0 |
| Zu Woche 28 nach Transplantation | | |
| N ^c | 223 | 240 |
| Mittelwert (SD) | 69,6 (18,8) | 68,4 (18,5) |
| Median (Q1; Q3) | 72,0 (57,0; 82,0) | 72,0 (57,0; 82,0) |
| Min, Max | 20,0; 100,0 | 25,0; 100,0 |
| Zu Woche 52 nach Transplantation | | |
| N ^c | 204 | 216 |
| Mittelwert (SD) | 68,5 (20,0) | 67,6 (20,3) |
| Median (Q1; Q3) | 72,0 (57,0; 82,0) | 72,0 (52,0; 82,0) |
| Min, Max | 15,0; 100,0 | 10,0; 100,0 |
| <p>a: Database Lock Date: 27JULI2022</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt</p> <p>Die Skala reicht von 0 (schlechtester Wert) bis 100 (bester Wert)</p> <p>Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SF-36v2: 36-items Short Form Health Survey version 2.0</p> | | |



Number of participants

| Group | Baseline | Week 12 Visit | Week 28 Visit | Week 52 Visit |
|----------------|----------|---------------|---------------|---------------|
| Letermovir | 270 | 204 | 223 | 204 |
| Valganciclovir | 273 | 223 | 240 | 216 |

Study: MK-8228 P002(Database Cutoff Date: 24JUN2022)

SF-36 General Health

Abbildung 8: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SE: Standardfehler; SF-36v2: Short-Form 36 Version 2

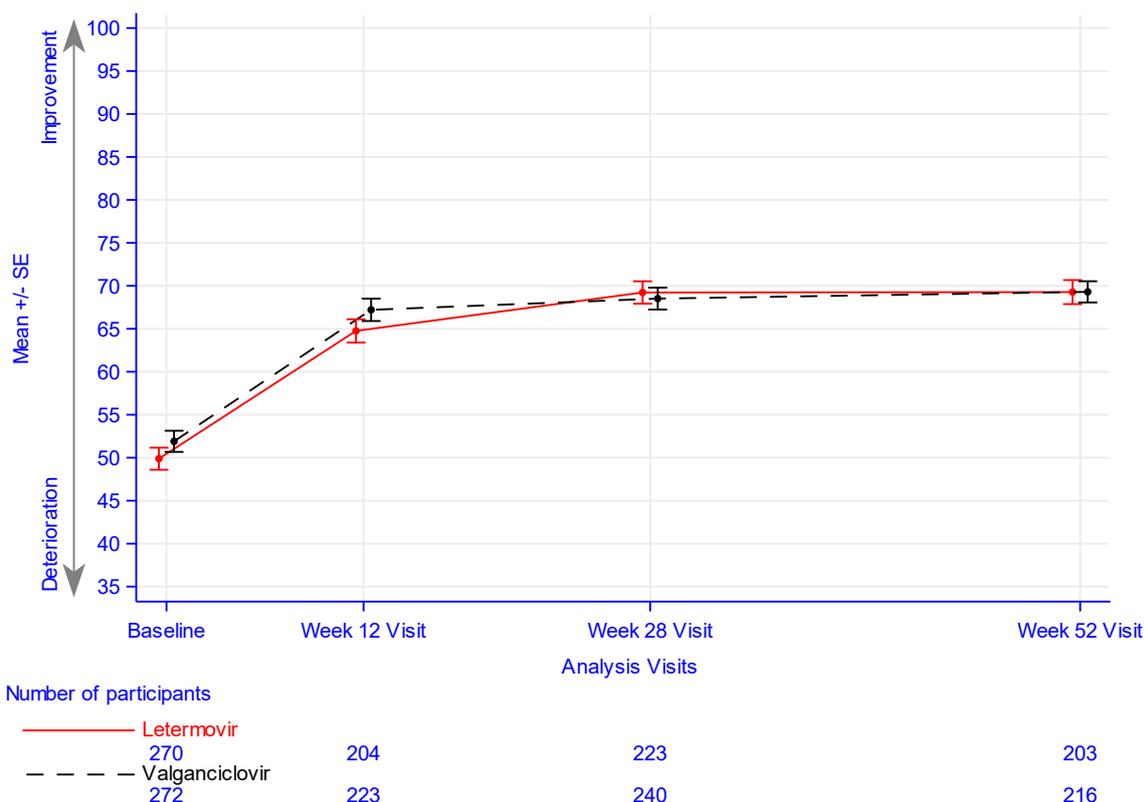
Aus Tabelle 4-65 und Abbildung 8 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung des SF-36v2 zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten und den Patient:innen, die Valganciclovir erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich zu Beginn in beiden Studienarmen und bleiben dann ab Woche 12 nach Transplantation nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau.

Vitalität

Tabelle 4-66: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Vitalität des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| SF-36 Vitalität | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|-----------------|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| Baseline | | |
| N ^c | 270 | 272 |
| Mittelwert (SD) | 49,9 (21,1) | 51,9 (20,3) |
| Median (Q1; Q3) | 50,0 (31,3; 62,5) | 56,3 (37,5; 68,8) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 0,0; 93,8 |

| SF-36 Vitalität | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| Zu Woche 12 nach Transplantation | | |
| N ^c | 204 | 223 |
| Mittelwert (SD) | 64,8 (19,4) | 67,2 (19,4) |
| Median (Q1; Q3) | 68,8 (56,3; 75,0) | 68,8 (56,3; 81,3) |
| Min, Max | 6,3; 100,0 | 12,5; 100,0 |
| Zu Woche 28 nach Transplantation | | |
| N ^c | 223 | 240 |
| Mittelwert (SD) | 69,2 (19,5) | 68,5 (19,8) |
| Median (Q1; Q3) | 75,0 (56,3; 81,3) | 68,8 (56,3; 81,3) |
| Min, Max | 6,3; 100,0 | 6,3; 100,0 |
| Zu Woche 52 nach Transplantation | | |
| N ^c | 203 | 216 |
| Mittelwert (SD) | 69,3 (19,9) | 69,3 (18,2) |
| Median (Q1; Q3) | 75,0 (56,3; 81,3) | 68,8 (56,3; 81,3) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 0,0; 100,0 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt Die Skala reicht von 0 (schlechtester Wert) bis 100 (bester Wert) Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SF-36v2: 36-items Short Form Health Survey version 2.0 | | |



Study: MK-8228 P002(Database Cutoff Date: 24JUN2022)
SF-36 Vitality

Abbildung 9: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Vitalität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SE: Standardfehler; SF-36v2: Short-Form 36 Version 2

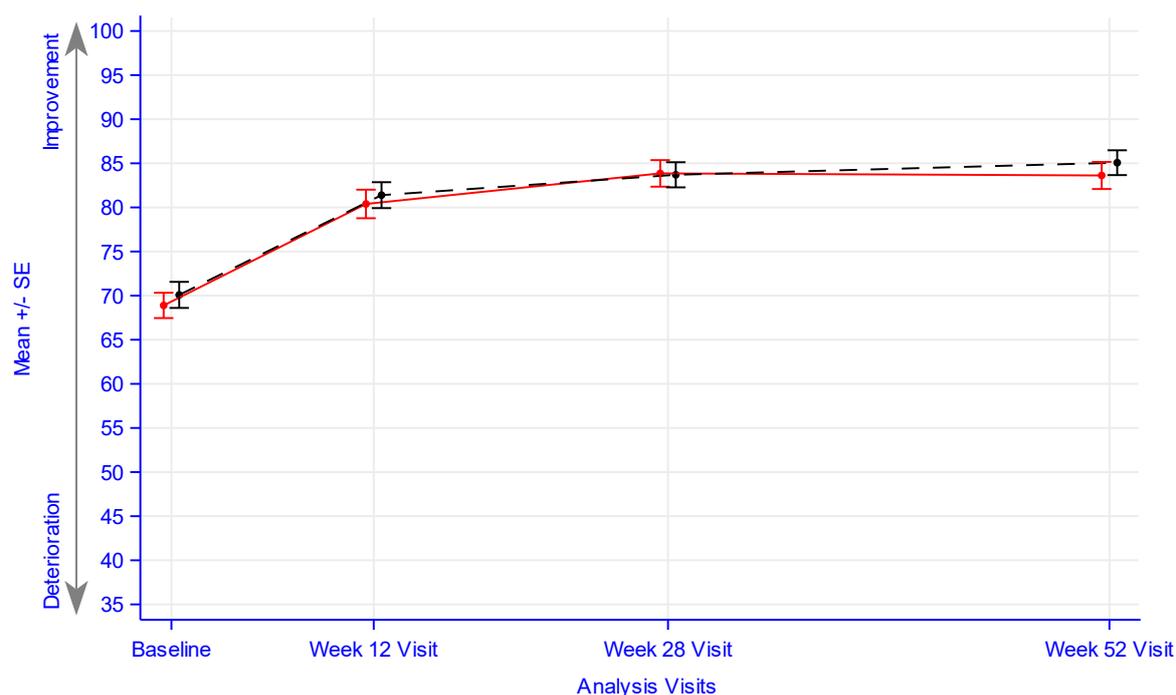
Aus Tabelle 4-66 und Abbildung 9 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Subskala Vitalität des SF-36v2 zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten und den Patient:innen, die Valganciclovir erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich zu Beginn in beiden Studienarmen und bleiben dann ab Woche 28 nach Transplantation nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau.

Soziale Funktionsfähigkeit

Tabelle 4-67: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Soziale Funktionsfähigkeit des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| Baseline | | |
| N ^c | 270 | 272 |
| Mittelwert (SD) | 68,9 (23,5) | 70,1 (24,4) |
| Median (Q1; Q3) | 75,0 (50,0; 87,5) | 75,0 (50,0; 87,5) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 0,0; 100,0 |
| Zu Woche 12 nach Transplantation | | |

| SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|--|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| N ^c | 204 | 223 |
| Mittelwert (SD) | 80,4 (23,1) | 81,4 (21,9) |
| Median (Q1; Q3) | 87,5 (62,5; 100,0) | 87,5 (75,0; 100,0) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 0,0; 100,0 |
| Zu Woche 28 nach Transplantation | | |
| N ^c | 223 | 240 |
| Mittelwert (SD) | 83,9 (22,5) | 83,7 (22,1) |
| Median (Q1; Q3) | 100,0 (75,0; 100,0) | 100,0 (75,0; 100,0) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 0,0; 100,0 |
| Zu Woche 52 nach Transplantation | | |
| N ^c | 203 | 216 |
| Mittelwert (SD) | 83,6 (21,9) | 85,1 (20,7) |
| Median (Q1; Q3) | 100,0 (75,0; 100,0) | 100,0 (75,0; 100,0) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 0,0; 100,0 |
| <p>a: Database Lock Date: 27JULI2022</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt</p> <p>Die Skala reicht von 0 (schlechtester Wert) bis 100 (bester Wert)</p> <p>Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SF-36v2: 36-items Short Form Health Survey version 2.0</p> | | |



Number of participants

| Group | Baseline | Week 12 Visit | Week 28 Visit | Week 52 Visit |
|----------------|----------|---------------|---------------|---------------|
| Letermovir | 270 | 204 | 223 | 203 |
| Valganciclovir | 272 | 223 | 240 | 216 |

Study: MK-8228 P002(Database Cutoff Date: 24JUN2022)

SF-36 Social Functioning

Abbildung 10: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Soziale Funktionsfähigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SE: Standardfehler; SF-36v2: Short-Form 36 Version 2

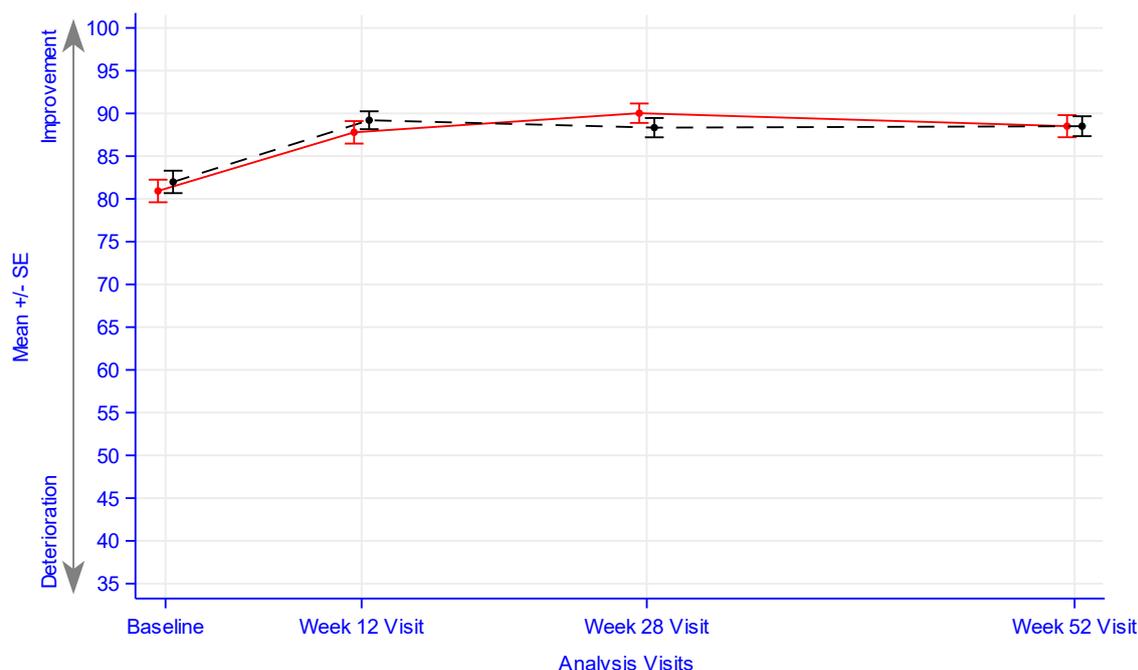
Aus Tabelle 4-67 und Abbildung 10 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Subskala Soziale Funktionsfähigkeit des SF-36v2 zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten und den Patient:innen, die Valganciclovir erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich zu Beginn in beiden Studienarmen und bleiben dann ab Woche 28 nach Transplantation nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau.

Emotionale Rollenfunktion

Tabelle 4-68: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Emotionale Rollenfunktion des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| SF-36 Emotionale Rollenfunktion | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---------------------------------|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| Baseline | | |
| N ^c | 270 | 272 |
| Mittelwert (SD) | 80,9 (21,7) | 82,0 (21,6) |
| Median (Q1; Q3) | 91,7 (66,7; 100,0) | 91,7 (75,0; 100,0) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 0,0; 100,0 |

| SF-36 Emotionale Rollenfunktion | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| Zu Woche 12 nach Transplantation | | |
| N ^c | 204 | 223 |
| Mittelwert (SD) | 87,8 (18,8) | 89,2 (15,6) |
| Median (Q1; Q3) | 100,0 (75,0; 100,0) | 100,0 (75,0; 100,0) |
| Min, Max | 16,7; 100,0 | 33,3; 100,0 |
| Zu Woche 28 nach Transplantation | | |
| N ^c | 223 | 240 |
| Mittelwert (SD) | 90,0 (17,0) | 88,3 (17,5) |
| Median (Q1; Q3) | 100,0 (83,3; 100,0) | 100,0 (83,3; 100,0) |
| Min, Max | 8,3; 100,0 | 25,0; 100,0 |
| Zu Woche 52 nach Transplantation | | |
| N ^c | 203 | 216 |
| Mittelwert (SD) | 88,5 (18,4) | 88,5 (17,1) |
| Median (Q1; Q3) | 100,0 (83,3; 100,0) | 100,0 (75,0; 100,0) |
| Min, Max | 0,0; 100,0 | 25,0; 100,0 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt Die Skala reicht von 0 (schlechtester Wert) bis 100 (bester Wert) Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SF-36v2: 36-items Short Form Health Survey version 2.0 | | |



Number of participants

| | | | | | |
|-----------|----------------|-----|-----|-----|-----|
| — — — — — | Letermovir | 270 | 204 | 223 | 203 |
| — — — — — | Valganciclovir | 272 | 223 | 240 | 216 |

Study: MK-8228 P002(Database Cutoff Date: 24JUN2022)
SF-36 Role Emotional

Abbildung 11: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Emotionale Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SE: Standardfehler; SF-36v2: Short-Form 36 Version 2

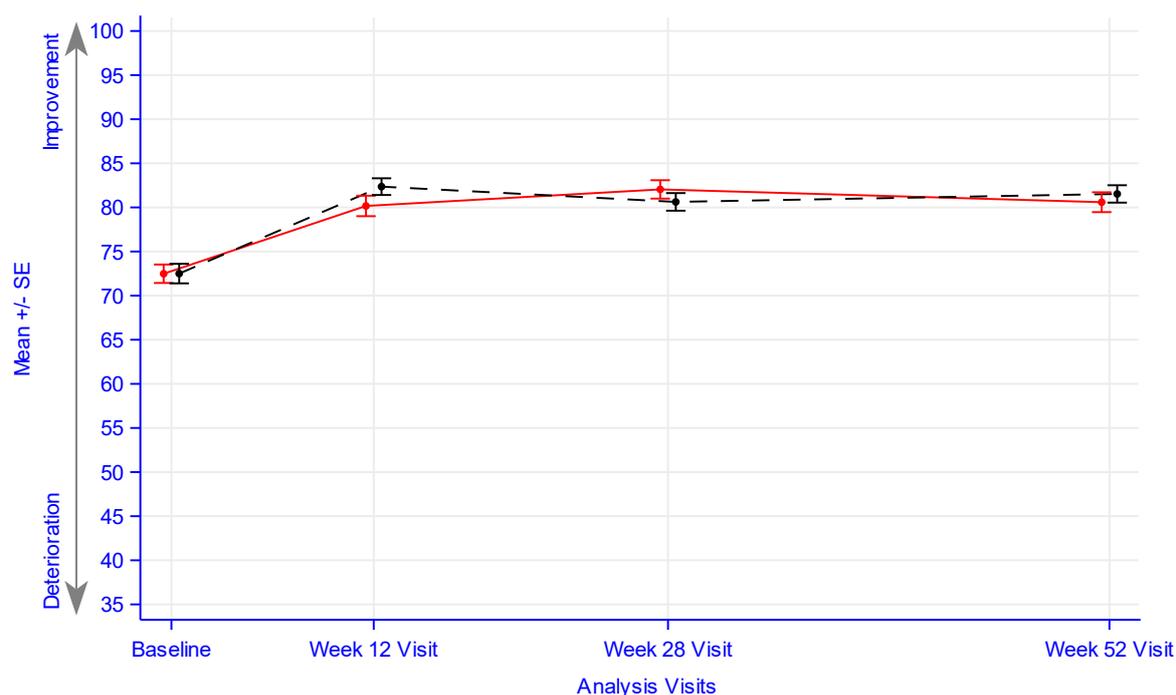
Aus Tabelle 4-68 und Abbildung 11 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Subskala Emotionale Rollenfunktion des SF-36v2 zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten und den Patient:innen, die Valganciclovir erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich zu Beginn in beiden Studienarmen und bleiben dann ab Woche 12 nach Transplantation nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau.

Psychisches Wohlbefinden

Tabelle 4-69: Auswertung über den Studienverlauf der Subskala Psychisches Wohlbefinden des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| SF-36 Psychisches Wohlbefinden | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| Baseline | | |
| N ^c | 270 | 272 |
| Mittelwert (SD) | 72,5 (17,2) | 72,5 (18,3) |
| Median (Q1; Q3) | 75,0 (60,0; 85,0) | 75,0 (60,0; 85,0) |
| Min, Max | 15,0; 100,0 | 15,0; 100,0 |
| Zu Woche 12 nach Transplantation | | |

| SF-36 Psychisches Wohlbefinden | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| N ^c | 204 | 223 |
| Mittelwert (SD) | 80,2 (16,6) | 82,4 (14,1) |
| Median (Q1; Q3) | 85,0 (75,0; 90,0) | 85,0 (75,0; 95,0) |
| Min, Max | 25,0; 100,0 | 30,0; 100,0 |
| Zu Woche 28 nach Transplantation | | |
| N ^c | 223 | 240 |
| Mittelwert (SD) | 82,0 (15,6) | 80,6 (15,5) |
| Median (Q1; Q3) | 85,0 (75,0; 90,0) | 80,0 (75,0; 95,0) |
| Min, Max | 20,0; 100,0 | 30,0; 100,0 |
| Zu Woche 52 nach Transplantation | | |
| N ^c | 203 | 216 |
| Mittelwert (SD) | 80,6 (16,0) | 81,5 (14,5) |
| Median (Q1; Q3) | 85,0 (75,0; 90,0) | 85,0 (75,0; 90,0) |
| Min, Max | 10,0; 100,0 | 20,0; 100,0 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | |
| b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag | | |
| c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt | | |
| Die Skala reicht von 0 (schlechtester Wert) bis 100 (bester Wert) | | |
| Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SF-36v2: 36-items Short Form Health Survey version 2.0 | | |



Number of participants

| | Baseline | Week 12 Visit | Week 28 Visit | Week 52 Visit |
|----------------------|----------|---------------|---------------|---------------|
| — Letermovir | 270 | 204 | 223 | 203 |
| - - - Valganciclovir | 272 | 223 | 240 | 216 |

Study: MK-8228 P002(Database Cutoff Date: 24JUN2022)

SF-36 Mental Health

Abbildung 12: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Subskala Psychisches Wohlbefinden zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SE: Standardfehler; SF-36v2: Short-Form 36 Version 2

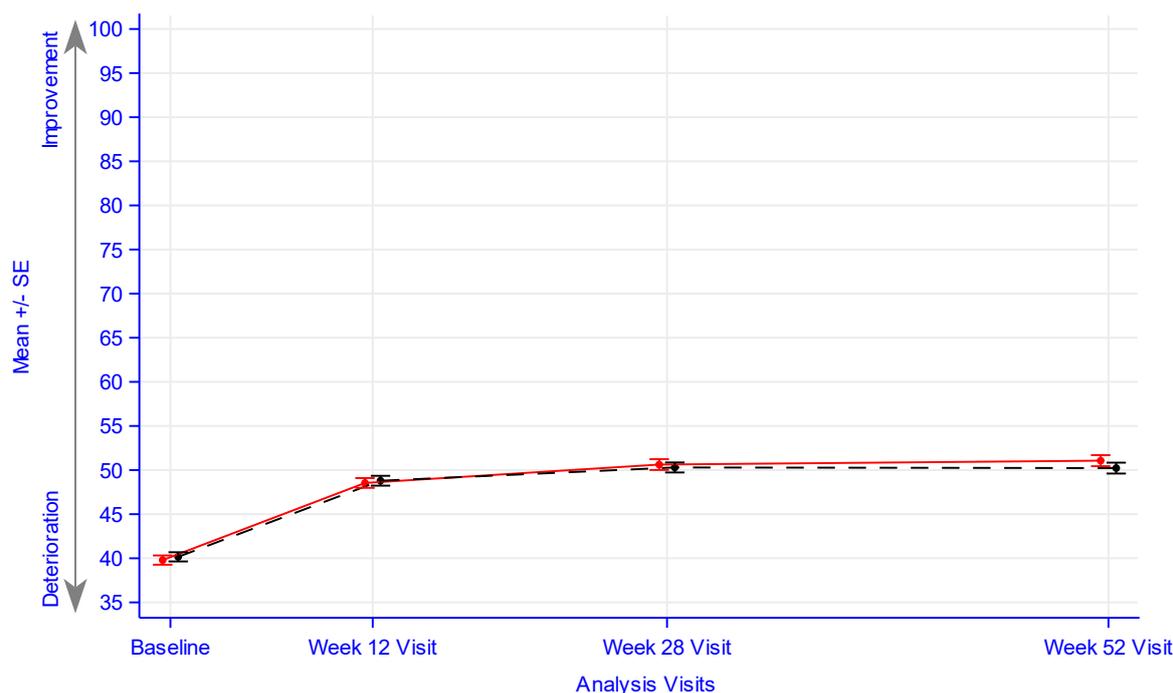
Aus Tabelle 4-69 und Abbildung 12 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Subskala Psychisches Wohlbefinden des SF-36v2 zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten und den Patient:innen, die Valganciclovir erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich zu Beginn in beiden Studienarmen und bleiben dann ab Woche 12 nach Transplantation nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau.

Körperlicher Summenscore

Tabelle 4-70: Auswertung über den Studienverlauf des Körperlichen Summenscores des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| SF-36 Körperlicher Summenscore | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|--------------------------------|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| Baseline | | |
| N ^c | 270 | 272 |
| Mittelwert (SD) | 39,8 (8,6) | 40,2 (8,6) |
| Median (Q1; Q3) | 39,8 (33,8; 45,5) | 41,0 (34,2; 46,5) |
| Min, Max | 16,4; 60,4 | 19,9; 60,4 |

| SF-36 Körperlicher Summenscore | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| Zu Woche 12 nach Transplantation | | |
| N ^c | 204 | 223 |
| Mittelwert (SD) | 48,5 (7,9) | 48,8 (8,3) |
| Median (Q1; Q3) | 50,4 (44,5; 54,3) | 50,4 (43,9; 55,0) |
| Min, Max | 15,6; 60,7 | 18,9; 62,3 |
| Zu Woche 28 nach Transplantation | | |
| N ^c | 223 | 240 |
| Mittelwert (SD) | 50,6 (9,1) | 50,3 (8,8) |
| Median (Q1; Q3) | 53,0 (46,3; 57,7) | 53,0 (45,6; 56,9) |
| Min, Max | 20,0; 63,9 | 15,5; 65,1 |
| Zu Woche 52 nach Transplantation | | |
| N ^c | 203 | 216 |
| Mittelwert (SD) | 51,1 (8,9) | 50,2 (9,1) |
| Median (Q1; Q3) | 54,1 (47,8; 57,7) | 51,8 (44,9; 57,3) |
| Min, Max | 19,2; 62,2 | 15,4; 67,5 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | |
| b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag | | |
| c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt | | |
| Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SF-36v2: 36-items Short Form Health Survey version 2.0 | | |



Number of participants

| Group | Baseline | Week 12 Visit | Week 28 Visit | Week 52 Visit |
|----------------|----------|---------------|---------------|---------------|
| Letermovir | 270 | 204 | 223 | 203 |
| Valganciclovir | 272 | 223 | 240 | 216 |

Study: MK-8228 P002(Database Cutoff Date: 24JUN2022)

SF-36 Physical Component Summary

Abbildung 13: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Körperlichen Summenscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SE: Standardfehler; SF-36v2: Short-Form 36 Version 2

Aus Tabelle 4-70 und Abbildung 13 ist ersichtlich, dass sich die Werte des Körperlichen Summenscores des SF-36v2 zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten und den Patient:innen, die Valganciclovir erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich zu Beginn in beiden Studienarmen und bleiben dann ab Woche 12 nach Transplantation nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau.

Psychischer Summenscore

Tabelle 4-71: Auswertung über den Studienverlauf des Psychischen Summenscores des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| SF-36 Psychischer Summenscore | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| Baseline | | |
| N ^c | 270 | 272 |
| Mittelwert (SD) | 51,3 (9,5) | 51,7 (9,8) |
| Median (Q1; Q3) | 52,2 (44,8; 58,6) | 52,7 (45,0; 59,2) |
| Min, Max | 20,7; 69,8 | 21,6; 72,6 |
| Zu Woche 12 nach Transplantation | | |

| SF-36 Psychischer Summenscore | Studie: MK-8228-002 ^a | |
|---|------------------------------------|--|
| | Letermovir N ^b = 284 | Valganciclovir N ^b = 292 |
| N ^c | 204 | 223 |
| Mittelwert (SD) | 53,3 (8,6) | 54,3 (7,4) |
| Median (Q1; Q3) | 55,7 (49,2; 58,7) | 56,1 (50,2; 59,5) |
| Min, Max | 18,3; 68,8 | 27,3; 66,9 |
| Zu Woche 28 nach Transplantation | | |
| N ^c | 223 | 240 |
| Mittelwert (SD) | 54,2 (7,9) | 53,6 (7,9) |
| Median (Q1; Q3) | 56,3 (49,6; 59,6) | 55,4 (48,9; 59,6) |
| Min, Max | 18,7; 70,7 | 27,5; 67,1 |
| Zu Woche 52 nach Transplantation | | |
| N ^c | 203 | 216 |
| Mittelwert (SD) | 53,4 (8,4) | 54,1 (7,8) |
| Median (Q1; Q3) | 55,8 (48,5; 59,0) | 56,2 (49,3; 59,7) |
| Min, Max | 17,3; 66,9 | 21,0; 69,1 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | |
| b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag | | |
| c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt | | |
| Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SF-36v2: 36-items Short Form Health Survey version 2.0 | | |

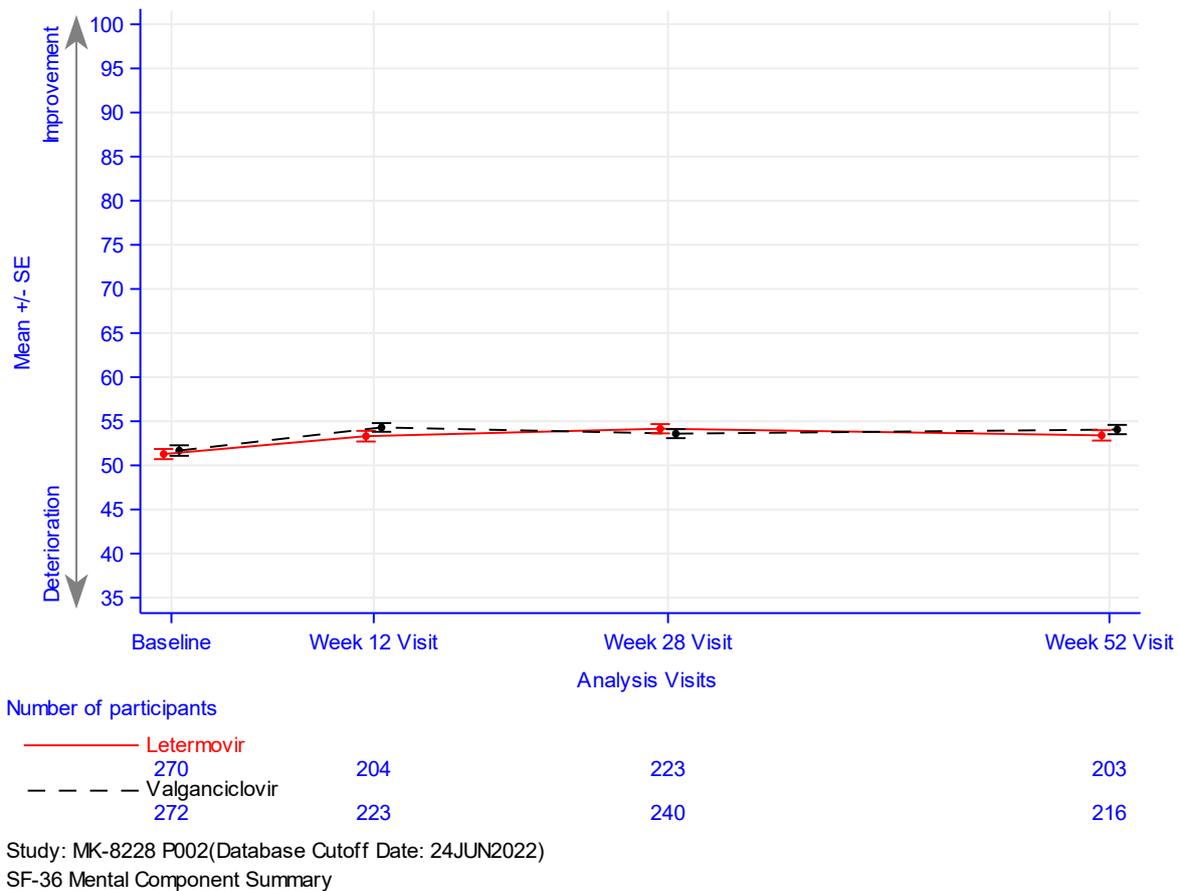


Abbildung 14: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Psychischen Summenscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des SF-36v2 aus der Studie MK-8228-002 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SE: Standardfehler; SF-36v2: Short-Form 36 Version 2

Aus Tabelle 4-71 und

Abbildung 14 ist ersichtlich, dass sich die Werte des Psychischen Summenscores des SF-36v2 zwischen den Patient:innen, die Letermovir erhielten und den Patient:innen, die Valganciclovir erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte verbessern sich zu Beginn in beiden Studienarmen und bleiben dann ab Woche 12 nach Transplantation nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau.

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 4-72: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|---|
| MK-8228-002 | <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><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei den 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>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschte Ereignis, das mindestens eins 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 aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Ein schweres unerwünschtes Ereignis beschreibt das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das alltägliche Aktivitäten verhindert und von einem:einer Prüfarzt:Prüfärztin als schweres unerwünschtes Ereignis kategorisiert wurde.</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p><u>Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Ein therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis ist definiert als das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das von einem:einer Prüfarzt:Prüfärztin als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtet wird.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| | <p data-bbox="427 309 1075 338"><u>Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p data-bbox="427 344 1407 465">Ein schwerwiegendes therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis ist definiert als das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, das von einem:einer Prüfarzt:Prüfärztin als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtet wird.</p> <p data-bbox="427 508 1407 719">Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren haben. Für die Hauptanalysen werden die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse, die krankheitsbezogene Ereignisse und/oder bereits im Dossier ausgewertete Morbiditätsendpunkte beinhalten, ausgeschlossen. Eine Tabelle der ausgeschlossenen PT ist im Anhang 4-G dargestellt. Ergänzend zu den Hauptanalysen werden die Ergebnisse der Unerwünschten Ereignisse gemäß Studienprotokoll im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p data-bbox="427 761 1407 851">Für die Auswertungen werden die unerwünschten Ereignisse betrachtet, die zu Woche 30 nach Transplantation aufgetreten sind. Der Endpunkt Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wird zusätzlich bis Woche 52 nach Transplantation dargestellt.</p> <p data-bbox="427 893 1407 952">Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.0) kodiert.</p> |
| APaT: All-Participants-as-Treated; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms | |

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 4-73: 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-8228-002 | | | | | | |
| 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-8228-002 umfasst die APaT-Population im Interventions-Arm 292 Patient:innen und im Kontroll-Arm 297 Patient:innen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 301 Patient:innen dem Interventions-Arm und 300 Patient:innen dem Kontroll-Arm zugeordnet 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-8228-002 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. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 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.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt, Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse und Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|--|-------------------------------------|---|--|---------------------|
| | Letermovir (N ^b =292) | Valganciclovir (N ^b =297) | Relatives Risiko [95 %-KI] ^c | p-Wert ^d |
| Unerwünschte Ereignisse | 270 (92,47) | 274 (92,26) | 1,00 [0,96; 1,05] | 0,924 |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 98 (33,56) | 101 (34,01) | 0,99 [0,79; 1,24] | 0,909 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse ^e | 86 (29,45) | 97 (32,66) | 0,90 [0,71; 1,15] | 0,401 |
| Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse | 12 (4,11) | 36 (12,12) | 0,34 [0,18; 0,64] | <0,001 |
| Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse | 58 (19,86) | 103 (34,68) | 0,57 [0,43; 0,76] | <0,001 |
| Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Woche 30) | 4 (1,37) | 15 (5,05) | 0,27 [0,09; 0,81] | 0,012 |
| Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Woche 52) | 5 (1,71) | 16 (5,39) | 0,32 [0,12; 0,86] | 0,016 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2x2 Kontingenztafel, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
e: Schwere unerwünschte Ereignisse sind vom Prüfarzt:Prüfärztin als schwer definiert
Sofern nicht anders angegeben, werden Ereignisse bis zur Woche 30 nach Transplantation berichtet.
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt zeigt 30 Wochen nach Transplantation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,96; 1,05]; p = 0,924) (Tabelle 4-74). Der Anteil an berichteten Unerwünschten Ereignissen ist mit etwa 92 % in beiden Armen gleich.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 30) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 30 Wochen nach Transplantation trat bei 33,56 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 34,01 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf (RR [95 %-KI]: 0,99 [0,79; 1,24]; p = 0,909) (Tabelle 4-74).

Schwere unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse zeigt zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 30) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir (RR [95 %-KI]: 0,90 [0,71; 1,15]; $p = 0,401$). 30 Wochen nach Transplantation trat bei 29,45 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 32,66 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein schweres unerwünschtes Ereignis auf (Tabelle 4-74).

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 30) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir (RR [95 %-KI]: 0,34 [0,18; 0,64]; $p < 0,001$). 30 Wochen nach Transplantation haben 4,11 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 12,12 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm die Therapie wegen eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig abgebrochen (Tabelle 4-74).

Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse zeigt zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 30) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir (RR [95 %-KI]: 0,57 [0,43; 0,76]; $p < 0,001$). 30 Wochen nach Transplantation trat bei 19,86 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 34,68 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis auf (Tabelle 4-74).

Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 30) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,09; 0,81]; $p = 0,012$). 52 Wochen nach Transplantation zeigt sich weiterhin ein signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir (RR [95 %-KI]: 0,32 [0,12; 0,86]; $p = 0,016$) und insgesamt trat bei 1,71 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 5,39 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf (Tabelle 4-74).

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 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| MK-8228-002 | <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 4-72 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 30 nach Transplantation aufgetreten sind.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.0) kodiert.</p> |
| <p>APaT: All-Participants-as-Treated; 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 4-76: 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-8228-002 | | | | | | |
| 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-8228-002 umfasst die APaT-Population im Interventions-Arm 292 Patient:innen und im Kontroll-Arm 297 Patient:innen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 301 Patient:innen dem Interventions-Arm und 300 Patient:innen dem Kontroll-Arm zugeordnet. 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-8228-002 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. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 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 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------|----------------------------------|
| | Letermovir (N ^c =292) | Valganciclovir (N ^c =297) | Relatives Risiko [95 %-KI] ^d | p-Wert ^e | Adjustierter p-Wert ^f |
| Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 76 (26,03) | 145 (48,82) | 0,53 [0,43; 0,67] | <0,001 | <0,001 |
| Anaemie | 18 (6,16) | 29 (9,76) | 0,63 [0,36; 1,11] | 0,107 | 0,138 |
| Leukozytose | 13 (4,45) | 4 (1,35) | 3,31 [1,09; 10,02] | 0,025 | 0,044 |
| Leukopenie | 33 (11,30) | 110 (37,04) | 0,31 [0,21; 0,43] | <0,001 | <0,001 |
| Neutropenie | 8 (2,74) | 49 (16,50) | 0,17 [0,08; 0,34] | <0,001 | <0,001 |
| Herzerkrankungen | 33 (11,30) | 47 (15,82) | 0,71 [0,47; 1,08] | 0,109 | 0,657 |
| Tachykardie | 11 (3,77) | 12 (4,04) | 0,93 [0,42; 2,08] | 0,864 | n.s. |
| Augenerkrankungen | 9 (3,08) | 11 (3,70) | 0,83 [0,35; 1,98] | 0,677 | 0,813 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 153 (52,40) | 144 (48,48) | 1,08 [0,92; 1,27] | 0,343 | 0,786 |
| Abdominalschmerz | 20 (6,85) | 15 (5,05) | 1,36 [0,71; 2,60] | 0,356 | n.s. |
| Verstopfung | 18 (6,16) | 24 (8,08) | 0,76 [0,42; 1,38] | 0,367 | n.s. |
| Diarrhoe | 92 (31,51) | 85 (28,62) | 1,10 [0,86; 1,41] | 0,445 | n.s. |
| Dyspepsie | 18 (6,16) | 13 (4,38) | 1,41 [0,70; 2,82] | 0,332 | n.s. |
| Übelkeit | 25 (8,56) | 33 (11,11) | 0,77 [0,47; 1,26] | 0,300 | n.s. |
| Erbrechen | 18 (6,16) | 27 (9,09) | 0,68 [0,38; 1,20] | 0,182 | n.s. |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 92 (31,51) | 84 (28,28) | 1,11 [0,87; 1,43] | 0,393 | 0,786 |
| Oedem peripher | 39 (13,36) | 38 (12,79) | 1,04 [0,69; 1,58] | 0,840 | n.s. |
| Fieber | 21 (7,19) | 15 (5,05) | 1,42 [0,75; 2,71] | 0,278 | n.s. |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 116 (39,73) | 125 (42,09) | 0,94 [0,78; 1,15] | 0,560 | 0,797 |
| Nasopharyngitis | 5 (1,71) | 10 (3,37) | 0,51 [0,18; 1,47] | 0,203 | n.s. |
| Infektion der oberen Atemwege | 12 (4,11) | 9 (3,03) | 1,36 [0,58; 3,17] | 0,480 | n.s. |
| Harnwegsinfektion | 41 (14,04) | 42 (14,14) | 0,99 [0,67; 1,48] | 0,972 | n.s. |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 63 (21,58) | 70 (23,57) | 0,92 [0,68; 1,24] | 0,563 | 0,797 |
| Untersuchungen | 94 (32,19) | 99 (33,33) | 0,97 [0,77; 1,22] | 0,768 | 0,840 |
| Kreatinin im Blut erhöht | 30 (10,27) | 41 (13,80) | 0,74 [0,48; 1,16] | 0,189 | 0,212 |
| Immunsuppressivumspiegel erhöht | 10 (3,42) | 3 (1,01) | 3,39 [0,94; 12,19] | 0,046 | 0,069 |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 3 (1,03) | 16 (5,39) | 0,19 [0,06; 0,65] | 0,003 | 0,006 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 130 (44,52) | 135 (45,45) | 0,98 [0,82; 1,17] | 0,820 | 0,840 |
| Hyperglykaemie | 10 (3,42) | 17 (5,72) | 0,60 [0,28; 1,28] | 0,183 | n.s. |
| Hyperkaliaemie | 27 (9,25) | 32 (10,77) | 0,86 [0,53; 1,40] | 0,537 | n.s. |
| Hypervolaemie | 4 (1,37) | 10 (3,37) | 0,41 [0,13; 1,28] | 0,112 | n.s. |
| Hypokalzaemie | 11 (3,77) | 9 (3,03) | 1,24 [0,52; 2,96] | 0,622 | n.s. |
| Hypokaliaemie | 17 (5,82) | 10 (3,37) | 1,73 [0,81; 3,71] | 0,155 | n.s. |
| Hypomagnesiaemie | 37 (12,67) | 39 (13,13) | 0,96 [0,63; 1,47] | 0,868 | n.s. |
| Hypophosphataemie | 30 (10,27) | 35 (11,78) | 0,87 [0,55; 1,38] | 0,559 | n.s. |
| Metabolische Azidose | 14 (4,79) | 12 (4,04) | 1,19 [0,56; 2,52] | 0,656 | n.s. |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- | 57 (19,52) | 64 (21,55) | 0,91 [0,66; 1,25] | 0,543 | 0,797 |

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|---|----------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------|----------------------------------|
| | Letermovir (N ^c =292) | Valganciclovir (N ^c =297) | Relatives Risiko [95 %-KI] ^d | p-Wert ^e | Adjustierter p-Wert ^f |
| Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b | | | | | |
| und Knochenkrankungen | | | | | |
| Arthralgie | 12 (4,11) | 10 (3,37) | 1,22 [0,54; 2,78] | 0,635 | n.s. |
| Rueckenschmerzen | 12 (4,11) | 15 (5,05) | 0,81 [0,39; 1,71] | 0,585 | n.s. |
| Muskel spasmen | 8 (2,74) | 15 (5,05) | 0,54 [0,23; 1,26] | 0,148 | n.s. |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) | 10 (3,42) | 8 (2,69) | 1,27 [0,51; 3,18] | 0,607 | 0,797 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 104 (35,62) | 81 (27,27) | 1,31 [1,03; 1,66] | 0,029 | 0,264 |
| Schwindelgefühl | 15 (5,14) | 9 (3,03) | 1,70 [0,75; 3,81] | 0,196 | n.s. |
| Kopfschmerzen | 20 (6,85) | 19 (6,40) | 1,07 [0,58; 1,96] | 0,826 | n.s. |
| Tremor | 53 (18,15) | 52 (17,51) | 1,04 [0,73; 1,47] | 0,839 | n.s. |
| Psychiatrische Erkrankungen | 28 (9,59) | 25 (8,42) | 1,14 [0,68; 1,91] | 0,620 | 0,797 |
| Schlaflosigkeit | 10 (3,42) | 12 (4,04) | 0,85 [0,37; 1,93] | 0,694 | n.s. |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 97 (33,22) | 87 (29,29) | 1,13 [0,89; 1,44] | 0,304 | 0,786 |
| Akute Nierenschädigung | 20 (6,85) | 17 (5,72) | 1,20 [0,64; 2,24] | 0,574 | n.s. |
| Dysurie | 15 (5,14) | 13 (4,38) | 1,17 [0,57; 2,42] | 0,665 | n.s. |
| Haematurie | 14 (4,79) | 8 (2,69) | 1,78 [0,76; 4,18] | 0,179 | n.s. |
| Proteinurie | 11 (3,77) | 9 (3,03) | 1,24 [0,52; 2,96] | 0,622 | n.s. |
| Nierenfunktionsbeeinträchtigung | 10 (3,42) | 9 (3,03) | 1,13 [0,47; 2,74] | 0,787 | n.s. |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 13 (4,45) | 19 (6,40) | 0,70 [0,35; 1,38] | 0,298 | 0,786 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 44 (15,07) | 58 (19,53) | 0,77 [0,54; 1,10] | 0,153 | 0,688 |
| Husten | 14 (4,79) | 20 (6,73) | 0,71 [0,37; 1,38] | 0,313 | 0,313 |
| Dyspnoe | 5 (1,71) | 21 (7,07) | 0,24 [0,09; 0,63] | 0,002 | 0,005 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 47 (16,10) | 46 (15,49) | 1,04 [0,72; 1,51] | 0,840 | 0,840 |
| Alopezie | 10 (3,42) | 7 (2,36) | 1,45 [0,56; 3,77] | 0,439 | n.s. |
| Juckreiz | 12 (4,11) | 12 (4,04) | 1,02 [0,46; 2,23] | 0,966 | n.s. |
| Gefäßkrankungen | 83 (28,42) | 75 (25,25) | 1,13 [0,86; 1,47] | 0,385 | 0,786 |
| Hypertonie | 33 (11,30) | 36 (12,12) | 0,93 [0,60; 1,45] | 0,757 | n.s. |
| Hypotonie | 19 (6,51) | 13 (4,38) | 1,49 [0,75; 2,95] | 0,255 | n.s. |
| Lymphozele | 13 (4,45) | 11 (3,70) | 1,20 [0,55; 2,64] | 0,646 | n.s. |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: 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
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population
d: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
e: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
f: 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 (adjustierter p-Wert \geq 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie MK-8228-002 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir (RR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,67]; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-77):

- Leukozytose (RR [95 %-KI]: 3,31 [1,09; 10,02]; p = 0,025; p_{adj} = 0,044)
- Leukopenie (RR [95 %-KI]: 0,31 [0,21; 0,43]; p < 0,001; p_{adj} < 0,001)
- Neutropenie (RR [95 %-KI]: 0,17 [0,08; 0,34]; p < 0,001; p_{adj} < 0,001)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) zeigt sich in der SOC Untersuchungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,97 [0,77; 1,22]; p = 0,768; p_{adj} = 0,840). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-77):

- Immunsuppressivumspiegel erhöht (RR [95 %-KI]: 3,39 [0,94; 12,19]; p = 0,046; p_{adj} = 0,069)
- Leukozytenzahl erniedrigt (RR [95 %-KI]: 0,19 [0,06; 0,65]; p = 0,003; p_{adj} = 0,006)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) zeigt sich in der SOC Erkrankungen des Nervensystems zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Letermovir (RR [95 %-KI]: 1,31 [1,03; 1,66]; p = 0,029; p_{adj} = 0,264). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT (Tabelle 4-77).

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) zeigt sich in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,77 [0,54; 1,10]; p = 0,153; p_{adj} = 0,688). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-77):

- Dyspnoe (RR [95 %-KI]: 0,24 [0,09; 0,63]; p = 0,002; p_{adj} = 0,005)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------|----------------------------------|
| | Letermovir (N ^c =292) | Valganciclovir (N ^c =297) | Relatives Risiko [95 %-KI] ^d | p-Wert ^e | Adjustierter p-Wert ^f |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 8 (2,74) | 16 (5,39) | 0,51 [0,22; 1,17] | 0,104 | 0,209 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 9 (3,08) | 18 (6,06) | 0,51 [0,23; 1,11] | 0,084 | 0,209 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 13 (4,45) | 4 (1,35) | 3,31 [1,09; 10,02] | 0,025 | 0,196 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 35 (11,99) | 33 (11,11) | 1,08 [0,69; 1,69] | 0,740 | 0,846 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 11 (3,77) | 21 (7,07) | 0,53 [0,26; 1,09] | 0,077 | 0,209 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 10 (3,42) | 10 (3,37) | 1,02 [0,43; 2,41] | 0,969 | 0,969 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 22 (7,53) | 20 (6,73) | 1,12 [0,62; 2,01] | 0,706 | 0,846 |
| Gefäßkrankungen | 19 (6,51) | 15 (5,05) | 1,29 [0,67; 2,49] | 0,449 | 0,718 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------|----------------------------------|
| | Letermovir (N ^c =292) | Valganciclovir (N ^c =297) | Relatives Risiko [95 %-KI] ^d | p-Wert ^e | Adjustierter p-Wert ^f |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b | | | | | |
| b: 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 | | | | | |
| c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population | | | | | |
| d: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet | | | | | |
| e: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet | | | | | |
| f: 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 (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse | | | | | |

In der Studie MK-8228-002 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Letermovir (RR [95 %-KI]: 3,31 [1,09; 10,02]; p = 0,025; p_{adj} = 0,196). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT (Tabelle 4-78).

Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------|----------------------------------|
| | Letermovir (N ^c =292) | Valganciclovir (N ^c =297) | Relatives Risiko [95 %-KI] ^d | p-Wert ^e | Adjustierter p-Wert ^f |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 8 (2,74) | 26 (8,75) | 0,31 [0,14; 0,68] | 0,002 | 0,014 |
| Leukopenie | 3 (1,03) | 16 (5,39) | 0,19 [0,06; 0,65] | 0,003 | 0,003 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 10 (3,42) | 15 (5,05) | 0,68 [0,31; 1,48] | 0,328 | 0,588 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 12 (4,11) | 5 (1,68) | 2,44 [0,87; 6,84] | 0,079 | 0,211 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 27 (9,25) | 28 (9,43) | 0,98 [0,59; 1,62] | 0,940 | 0,940 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 6 (2,05) | 16 (5,39) | 0,38 [0,15; 0,96] | 0,033 | 0,132 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 8 (2,74) | 11 (3,70) | 0,74 [0,30; 1,81] | 0,508 | 0,678 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 21 (7,19) | 16 (5,39) | 1,33 [0,71; 2,51] | 0,367 | 0,588 |
| Gefäßkrankungen | 12 (4,11) | 11 (3,70) | 1,11 [0,50; 2,47] | 0,799 | 0,914 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | | | | |
| b: 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 | | | | | |
| c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population | | | | | |
| d: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet | | | | | |
| e: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird | | | | | |

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|--|-------------------------------------|---|--|---------------------|-------------------------------------|
| | Letermovir (N ^c =292) | Valganciclovir (N ^c =297) | Relatives Risiko [95 %-KI] ^d | p-Wert ^e | Adjustierter p-Wert ^f |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b | | | | | |
| n.a. berichtet | | | | | |
| f: 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 (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse | | | | | |

In der Studie MK-8228-002 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir (RR [95 %-KI]: 0,31 [0,14; 0,68]; p = 0,002; p_{adj} = 0,014). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-79):

- Leukopenie (RR [95 %-KI]: 0,19 [0,06; 0,65]; p = 0,003; p_{adj} = 0,003)

In der Studie MK-8228-002 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir (RR [95 %-KI]: 0,38 [0,15; 0,96]; p = 0,033; p_{adj} = 0,132). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den PT (Tabelle 4-79).

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

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

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | |
|--|--------------------------------------|--|
| | Letermovir (N ^c = 292) | Valganciclovir (N ^c = 297) |
| Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b | | |
| Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis | 12 (4,1) | 36 (12,1) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 8 (2,7) | 21 (7,1) |
| Leukopenie | 3 (1,0) | 16 (5,4) |
| Neutropenie | 4 (1,4) | 5 (1,7) |
| Panzytopenie | 2 (0,7) | 0 (0,0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0 (0,0) | 3 (1,0) |
| Diarrhoe | 0 (0,0) | 1 (0,3) |
| Dysphagie | 0 (0,0) | 1 (0,3) |
| Übelkeit | 0 (0,0) | 1 (0,3) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 3 (1,0) | 1 (0,3) |
| Adenovirus-Infektion | 1 (0,3) | 0 (0,0) |
| COVID-19-Lungenentzündung | 1 (0,3) | 0 (0,0) |
| Endokarditis | 1 (0,3) | 0 (0,0) |
| Urosepsis | 0 (0,0) | 1 (0,3) |
| Untersuchungen | 0 (0,0) | 5 (1,7) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 0 (0,0) | 4 (1,3) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 0 (0,0) | 1 (0,3) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 (0,0) | 2 (0,7) |
| Hyperkaliaemie | 0 (0,0) | 1 (0,3) |
| Hypalbuminaemie | 0 (0,0) | 1 (0,3) |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich | 0 (0,0) | 1 (0,3) |

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | |
|---|--------------------------------------|--|
| | Letermovir (N ^c = 292) | Valganciclovir (N ^c = 297) |
| Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b | | |
| Zysten und Polypen) | | |
| Okulaeres Lymphom | 0 (0,0) | 1 (0,3) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 1 (0,3) | 0 (0,0) |
| Erkrankung des Nervensystems | 1 (0,3) | 0 (0,0) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 (0,0) | 1 (0,3) |
| Halluzination, optisch | 0 (0,0) | 1 (0,3) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 (0,0) | 2 (0,7) |
| Akute Nierenschädigung | 0 (0,0) | 1 (0,3) |
| Nierenversagen | 0 (0,0) | 1 (0,3) |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | |
| b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist | | |
| c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population | | |
| PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse | | |

In der Studie MK-8228-002 brachen unter Therapie mit Letermovir 4,1 % der Patient:innen und im Valganciclovir-Arm 12,1 % der Patient:innen die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab. Unterschiede zwischen den Studienarmen treten vor allem bei unerwünschten Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (2,7 % vs. 7,1 %) und Untersuchungen (0,0 % vs. 1,7 %), welche getrieben wurden durch die PT Leukopenie (1,0 % vs. 5,4 %) bzw. Leukozytenzahl erniedrigt (0,0 % vs. 1,3 %) auf (Tabelle 4-80).

4.3.1.3.1.4.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

| Studie | Operationalisierung | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|-----------------------|-----------------------|--------|--|--|--|--------|--------|--------|--------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|------|
| MK-8228-002 | <p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukopenie und/oder Neutropenie (PT) • Leukopenie und Neutropenie nach CTCAE-Schweregrad <p>Beim Auftreten einer Leukopenie UND Neutropenie, werden die Ereignisse doppelt gezählt.</p> <p><u>Leukopenie und/oder Neutropenie (PT)</u></p> <p>Für den Endpunkt Leukopenie und/oder Neutropenie (PT) werden die Gesamtraten, die schwerwiegenden und die schweren Leukopenien und/oder Neutropenien (PT) bewertet. Es wird das entsprechende MedDRA PT dargestellt. Die Operationalisierung entspricht der in Tabelle 4-72 beschriebenen Vorgehensweise.</p> <p><u>Leukopenie und Neutropenie nach CTCAE-Schweregrad</u></p> <p>Die Leukopenien und Neutropenien werden gemäß Studienprotokoll auch als Laborereignis erfasst. Für den Endpunkt Leukopenie und Neutropenie nach CTCAE-Schweregrad werden die Laborereignisse und deren WBC- bzw. ANC-Zellzahlen auf die vordefinierten CTCAE-Schwellenwerte vom National Institute of Health (NIH) übertragen (siehe Tabelle 4-82). In der klinischen Versorgung haben unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapie relevant als auch als patientenrelevant betrachtet werden (52).</p> <p>Tabelle 4-82: Definition der CTCAE-Schwellenwerte vom NIH</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="4">CTCAE-Schweregrade</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Grad 1</th> <th>Grad 2</th> <th>Grad 3</th> <th>Grad 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>WBC (Zellen/μl)</td> <td><LLN und ≥ 3000</td> <td><3000 und ≥ 2000</td> <td><2000 und ≥ 1000</td> <td><1000</td> </tr> <tr> <td>ANC (Zellen/μl)</td> <td><LLN und ≥ 1500</td> <td><1500 und ≥ 1000</td> <td><1000 und ≥ 500</td> <td><500</td> </tr> </tbody> </table> <p>ANC: absolut neutrophil count (absolute Neutrophilenzahl, Zellen/μl); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; WBC: White blood cell (Weiße Blutkörperchen, Zellen/μl) Quelle: (52)</p> <p>Ergänzend zu den oben genannten Analysen werden Ergebnisse für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, nach Leukopenie und/oder Neutropenie-Status dargestellt. Die Operationalisierung für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus ist Tabelle 4-36 zu entnehmen.</p> <p>Im Anhang 4-G wird zusätzlich der Endpunkt Leukopenie und/oder Neutropenie als Laborereignis dargestellt. Hierbei war eine Leukopenie bzw. Neutropenie definiert als das Absinken der Leukozytenzellzahl (WBC) auf < 3.500 Zellen/μl bzw. das Absinken der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) auf < 1.000 Zellen/μl. Darüber hinaus werden gemäß Studienprotokoll auch die kombinierten Ereignisse im Anhang 4-G dargestellt. Ein</p> | | CTCAE-Schweregrade | | | | | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 | Grad 4 | WBC (Zellen/ μ l) | <LLN und ≥ 3000 | <3000 und ≥ 2000 | <2000 und ≥ 1000 | <1000 | ANC (Zellen/ μ l) | <LLN und ≥ 1500 | <1500 und ≥ 1000 | <1000 und ≥ 500 | <500 |
| | CTCAE-Schweregrade | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 | Grad 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WBC (Zellen/ μ l) | <LLN und ≥ 3000 | <3000 und ≥ 2000 | <2000 und ≥ 1000 | <1000 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ANC (Zellen/ μ l) | <LLN und ≥ 1500 | <1500 und ≥ 1000 | <1000 und ≥ 500 | <500 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| | <p>kombiniertes Ereignis ist definiert als das Auftreten einer Leukopenie und/oder Neutropenie (PT) ODER einer Leukopenie und/oder Neutropenie als Laborereignis.</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts Leukopenie und/oder Neutropenie nach CTCAE-Schweregrad und der ergänzenden Analysen erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, bei denen eine Leukopenie und/oder Neutropenie auftrat.</p> <p>Für die Auswertung wird der Analysezeitpunkt zu Woche 30 nach Transplantation (Behandlungsende) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.0) kodiert.</p> |
| <p>ANC: absolute Neutrophilenzahl; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN: Lower Limit of Normal; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NIH: National Institute of Health; PT: Preferred Terms; WBC: Leukozytenzellzahl</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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|--|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| MK-8228-002 | | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | | | | | | |
| Leukopenie und/oder Neutropenie (PT) | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Leukopenie und/oder Neutropenie nach CTCAE-Schweregrad | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| <p>a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie MK-8228-002 umfasst die APaT-Population im Interventions-Arm 292 Patient:innen und im Kontroll-Arm 297 Patient:innen. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 301 Patient:innen dem Interventions-Arm und 300 Patient:innen dem Kontroll-Arm zugeordnet.</p> <p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat, PT: Preferred Terms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-8228-002 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. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ist somit als niedrig anzusehen.

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

Leukopenie und/oder Neutropenie (PT)

Leukopenie und/oder Neutropenie (PT) gesamt

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Leukopenie und/oder Neutropenie (PT) gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|--|--|--|----------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------|
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | | | Letermovir (N ^b =292) | Valganciclovir (N ^b =297) | Relatives Risiko [95 %-KI] ^c | p-Wert ^d |
| Leukopenie (PT) | | | 33 (11,30) | 110 (37,04) | 0,31 [0,21; 0,43] | <0,001 |
| Neutropenie (PT) | | | 8 (2,74) | 49 (16,50) | 0,17 [0,08; 0,34] | <0,001 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar);

Der Endpunkt Leukopenie und/oder Neutropenie (PT) gesamt zeigt zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 30) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. 30 Wochen nach Transplantation trat bei lediglich 11,3 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 37,04 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm eine Leukopenie (PT) auf (RR [95 %-KI]: 0,31 [0,21; 0,43]; p < 0,001) (Tabelle 4-84).

Für den Endpunkt Neutropenie (PT) zeigt sich 30 Wochen nach Transplantation bei lediglich 2,74 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 16,5 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm eine Neutropenie (RR [95 %-KI]: 0,17 [0,08; 0,34]; p < 0,001) (Tabelle 4-84).

Schwerwiegende Leukopenie und/oder Neutropenie (PT)

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Leukopenie und/oder Neutropenie (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|----------------------------------|---|----------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------|
| | Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | Letermovir (N ^b =292) | Valganciclovir (N ^b =297) | Relatives Risiko [95 %-KI] ^c | p-Wert ^d |
| | Schwerwiegende Leukopenie (PT) | 2 (0,68) | 9 (3,03) | 0,23 [0,05; 1,04] | 0,036 |
| | Schwerwiegende Neutropenie (PT) | 2 (0,68) | 3 (1,01) | 0,68 [0,11; 4,03] | 0,667 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar);

Der Endpunkt Schwerwiegende Leukopenie (PT) zeigt zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 30) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. 30 Wochen nach Transplantation trat bei lediglich 0,68 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 3,03 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm eine schwerwiegende Leukopenie (PT) auf. Das entspricht einer signifikanten Reduktion durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 77 % (RR [95 %-KI]: 0,23 [0,05; 1,04]; p = 0,036) (Tabelle 4-85).

Für den Endpunkt Schwerwiegende Neutropenie (PT) zeigt sich 30 Wochen nach Transplantation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir (RR [95 %-KI]: 0,68 [0,11; 4,03]; p = 0,667) (Tabelle 4-85).

Schwere Leukopenie und/oder Neutropenie (PT)

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Leukopenie und/oder Neutropenie (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Letermovir vs. Valganciclovir | | |
|----------------------------------|--|----------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------|
| | Schwere Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | Letermovir (N ^b =292) | Valganciclovir (N ^b =297) | Relatives Risiko [95 %-KI] ^c | p-Wert ^d |
| | Schwere Leukopenie (PT) | 3 (1,03) | 16 (5,39) | 0,19 [0,06; 0,65] | 0,003 |
| | Schwere Neutropenie (PT) | 3 (1,03) | 6 (2,02) | 0,51 [0,13; 2,01] | 0,326 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
e: Schwere unerwünschte Ereignisse sind vom Prüfarzt:Prüfärztin als schwer definiert
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar);

Der Endpunkt Schwere Leukopenie (PT) zeigt zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 30) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. 30 Wochen nach Transplantation trat bei lediglich 1,03 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 5,39 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm eine schwerwiegende

Leukopenie (PT) auf. Das entspricht einer signifikanten Reduktion durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 81 % (RR [95 %-KI]: 0,19 [0,06; 0,65]; $p = 0,003$) (Tabelle 4-86).

Für den Endpunkt Schwere Neutropenie (PT) zeigt sich 30 Wochen nach Transplantation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir (RR [95 %-KI]: 0,51 [0,13; 2,01]; $p = 0,326$) (Tabelle 4-86).

Leukopenie und Neutropenie nach CTCAE-Schweregrad

In der Studie MK-8228-002 waren Schwellenwerte von Leukozyten < 3.500 Zellen/ μl bzw. von der absoluten Neutrophilenzahl auf < 1.000 Zellen/ μl präspezifiziert. Um die Ergebnisse der Schwellenwerte in den klinischen Kontext einzuordnen, werden die Ereignisse Leukopenie und Neutropenie gemäß den CTCAE-Schwellenwerten eingestuft. In der klinischen Versorgung haben Leukopenien und Neutropenien der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapie relevant als auch als patienten relevant betrachtet werden müssen.

Leukopenie nach CTCAE-Schweregrad

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Leukopenie nach CTCAE-Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------|
| | Letermovir (N ^b =292) | Valganciclovir (N ^b =297) | Relatives Risiko [95 %-KI] ^c | p-Wert ^d |
| Leukopenie nach CTCAE-Schweregrad | | | | |
| Grad 1 | 59 (20,21) | 133 (44,78) | 0,45 [0,35; 0,59] | <0,001 |
| Grad 2 | 40 (13,70) | 132 (44,44) | 0,31 [0,22; 0,42] | <0,001 |
| Grad 3 | 18 (6,16) | 69 (23,23) | 0,27 [0,16; 0,43] | <0,001 |
| Grad 4 | 4 (1,37) | 15 (5,05) | 0,27 [0,09; 0,81] | 0,012 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
CTCAE-Grade für Leukopenie, Leukozytenzahl (Zellen/ μl), werden gemäß den NIH NCI Common Terminology Criteria for AEs v5.0 wie folgt definiert: Grad 1: $< \text{LLN}$ und ≥ 3000 , Grad 2: < 3000 und ≥ 2000 , Grad 3: < 2000 und ≥ 1000 , Grad 4: < 1000 , Grad 5: nicht zutreffend.
Ein:e Patient:in im Behandlungsarm hatte einen Laborwert von Lymphozyten von 100 Zellen/ μL (NCI CTCAE-Schweregrad = 4)
Jede:r Patient:in wird in der Kategorie nur einmal gezählt, kann jedoch bei mehreren Graden des gleichen Ereignisses in verschiedenen Kategorien gemeldet werden.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; LLN: Lower Limit of Normal; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie MK-8228-002 zeigen sich für die nicht-schweren Leukopenien (CTCAE-Schweregrad 1-2) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Für die schweren Leukopenien (CTCAE-Schweregrad 3-4) zeigen sich ebenso statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir.

30 Wochen nach Transplantation trat bei lediglich 6,16 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 23,23 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm eine schwere Grad 3-Leukopenie auf (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,16; 0,43]; $p < 0,001$). Eine schwere Grad 4-Leukopenie trat bei

lediglich 1,37 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und bei 5,05 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm auf (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,09; 0,81]; $p = 0,012$). Das entspricht einer signifikanten Reduktion schwerer Leukopenien (CTCAE-Schweregrad 3-4) durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 73 % (Tabelle 4-87).

Neutropenie nach CTCAE-Schweregrad

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Neutropenie nach CTCAE-Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Letermovir vs. Valganciclovir | |
|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------|
| | Letermovir (N ^b =292) | Valganciclovir (N ^b =297) | Relatives Risiko [95 %-KI] ^c | p-Wert ^d |
| Neutropenie nach CTCAE-Schweregrad | | | | |
| Grad 1 | 27 (9,25) | 69 (23,23) | 0,40 [0,26; 0,60] | <0,001 |
| Grad 2 | 27 (9,25) | 79 (26,60) | 0,35 [0,23; 0,52] | <0,001 |
| Grad 3 | 12 (4,11) | 47 (15,82) | 0,26 [0,14; 0,48] | <0,001 |
| Grad 4 | 7 (2,40) | 35 (11,78) | 0,20 [0,09; 0,45] | <0,001 |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
CTCAE-Grade für Neutropenie, absolute Neutrophilenzahl (Zellen/ μ l), werden gemäß den NIH NCI Common Terminology Criteria for AEs v5.0 wie folgt definiert: Grad 1: < LLN und ≥ 1500 , Grad 2: < 1500 und ≥ 1000 , Grad 3: < 1000 und ≥ 500 , Grad 4: < 500, Grad 5: nicht zutreffend.
Jede:r Patient:in wird in der Kategorie nur einmal gezählt, kann jedoch bei mehreren Graden des gleichen Ereignisses in verschiedenen Kategorien gemeldet werden.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; LLN: Lower Limit of Normal; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

In der Studie MK-8228-002 zeigen sich für die nicht-schweren Neutropenien (CTCAE-Schweregrad 1-2) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Für die schweren Neutropenien (CTCAE-Schweregrad 3-4) zeigen sich ebenso statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir.

30 Wochen nach Transplantation trat bei lediglich 4,11 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 15,82 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm eine schwere Grad 3-Neutropenie auf. Das entspricht einer signifikanten Reduktion schwerer Grad 3-Neutropenien durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 74 % (RR [95 %-KI]: 0,26 [0,14; 0,48]; $p < 0,001$).

Eine schwere Grad 4-Neutropenie trat bei lediglich 2,4 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und bei 11,78 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm auf. Das entspricht einer signifikanten Reduktion schwerer Grad 4-Neutropenien durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 80 % (RR [95 %-KI]: 0,20 [0,09; 0,45]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-88).

Wiedereinweisung ins Krankenhaus nach Leukopenie- und/oder Neutropenie-Status

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus nach Leukopenie- und/oder Neutropenie-Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | | | Mit Leukopenie und/oder Neutropenie während der Studie | | Ohne Leukopenie und/oder Neutropenie während der Studie | | Mit Leukopenie und/oder Neutropenie während der Studie vs. Ohne Leukopenie und/oder Neutropenie während der Studie | |
|---|------|----------------|--|--------|---|-------|--|---------------------|
| Wiedereinweisung ins Krankenhaus ^e | ins | N ^b | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Patient:innen mit Ereignis n (%) | | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI] | p-Wert ^d |
| | | | N ^b | n (%) | N ^b | n (%) | | |
| Woche 28 | nach | 176 | 87 | (49,4) | 410 | 134 | 1,51 [1,23; 1,85] | < 0,001 |
| Transplantation | | | | | | | | |
| Woche 52 | nach | 176 | 104 | (59,1) | 410 | 174 | 1,39 [1,18; 1,65] | < 0,001 |
| Transplantation | | | | | | | | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen. Das Vorgehen bei fehlenden Werten ist der Observed Failure (OF) Ansatz. Hierbei werden Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausscheiden nicht als Versager (Failures) betrachtet.
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Wiedereinweisung ins Krankenhaus, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.
Patient:innen mit Leukopenie und/oder Neutropenie umfassen alle Patient:innen, die während der gesamten Studie, d. h. von Tag 1 bis Woche 52 nach Transplantation, eine Leukopenie und/oder Neutropenie erfahren haben, wie von unerwünschten Ereignissen berichtet
KI: Konfidenzintervall

Bei den Patient:innen, bei denen keine Leukopenie und/oder Neutropenie auftrat, wurden lediglich 42,2 % der Patient:innen rehospitalisiert (RR [95 %-KI]: 1,39 [1,18; 1,65]; $p < 0,001$). Somit zeigt sich eine signifikante Verringerung des Risikos für eine Wiedereinweisung ins Krankenhaus bei Patient:innen, bei denen keine Leukopenie und/oder Neutropenie aufgetreten ist (Tabelle 4-89).

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.

4.3.1.3.2 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 Effektmotifikatoren 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.

Tabelle 4-90 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunktkategorie Endpunkt | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) | Induktionstherapie ^g (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region ^h (Deutschland vs. Rest der Welt) | Ethnie (weiß vs. nicht-weiß) |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|--|--|---------------------------------|
| MK-8228-002 | | | | | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Morbidität | | | | | |
| CMV-Erkrankung ^a | ● | ● | ● | ● | ● |
| CMV-Erkrankung (TTE-Analyse) | | | | | n. c. |
| Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantates | ○ | ○ | ○ | ○ | n. c. |
| Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) | ○ | ○ | ○ | ○ | n. c. |
| Wiedereinweisung ins Krankenhaus ^b | ○ | ○ | ○ | ○ | n. c. |
| Opportunistische Infektionen | ○ | ○ | ○ | ○ | n. c. |
| Gabe von G-CSF | ○ | ○ | ○ | ○ | n. c. |
| Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS | ○ | ○ | ○ | ○ | n. c. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 | ○ | ○ | ○ | ○ | n. c. |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^c | ○ | ○ | ○ | ○ | n. c. |
| Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^d | ○ ^e | ○ ^e | ○ ^e | ○ ^e | n. c. |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ^f | ○ | ○ | ○ | ○ | n. c. |
| <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. c.: not calculated (nicht berechnet)</p> <p>a: CMV-Erkrankung: Zusätzlich werden Subgruppenanalysen zu den Einzelkomponenten CMV-Syndrom und CMV-Endorganerkrankung dargestellt.</p> <p>b: Wiedereinweisung ins Krankenhaus: Wiedereinweisung ins Krankenhaus und Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung</p> <p>c: 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>d: 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</p> | | | | | |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Geschlecht (männlich vs. weiblich) | Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) | Induktionstherapie^g (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region^h (Deutschland vs. Rest der Welt) | Ethnie (weiß vs. nicht-weiß) |
|---|--|---|--|--|-------------------------------------|
| MK-8228-002 | | | | | |
| <p>Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet.</p> <p>e: 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>f: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenien und/oder Leukopenien (PT)</p> <p>g: Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe): Gabe vs. Nicht-Gabe einer hochzytolytischen anti-lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion</p> <p>h: Präspezifiziert war die Subgruppe US vs. Ex-US</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; n. c.: nicht berechnet; NODAT: Neu aufgetretener Diabetes mellitus; PT: Preferred Terms; SF-36v2: Short-Form 36 Version 2; SMQ: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries; SOC: Systemorganklasse; TTE: Time-To-Event; VAS: Visuelle Analogskala</p> | | | | | |

Für die Studie MK-8228-002 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 4-90 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 wurde ein zweiseitiger Likelihood-Test 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 194 Testungen durchgeführt (Tabelle 4-91). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa 10 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 11 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 37,8% 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 4-91: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

| | |
|---|-----------|
| Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a | 194 |
| Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha=0,05$) | 11 |
| Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha=0,05$ | 10 |
| Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 11 falsch positiven Interaktionstests^b | 37,8 % |
| Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest^b | $< 0,1\%$ |
| Quelle: eigene Berechnung durch MSD | |
| a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 4 Subgruppen abzüglich „n. a.“ Testungen = 4 Testungen | |
| Morbidity: 14 Endpunkte mit jeweils 4 Subgruppen (außer CMV-Erkrankung mit 5 Subgruppen) abzüglich „n. a.“ = 50 Testungen | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 10 Endpunkte mit jeweils 4 Subgruppen = 40 Testungen | |
| Nebenwirkungen: 30 Endpunkte mit jeweils 4 Subgruppen abzüglich „n. a.“ = 110 Testungen | |
| b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation | |
| CMV: Cytomegalievirus; n. a. nicht anwendbar | |

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 Abbildung 1 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-signifikanten Interaktionstests ($p \geq 0,05$) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-F beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-92 bis Tabelle 4-117 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 4-92 bis Tabelle 4-117) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie MK-8228-002 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 11 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (männlich vs. weiblich):
Positiver Interaktionstest bei Opportunistische Infektionen ($p = 0,044$), Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ($p = 0,019$) und Leukopenie nach CTCAE-Schweregrad 3 ($p = 0,030$)
- Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre):
Positiver Interaktionstest bei Akuter Nierentransplantatabstoßung ($p = 0,048$), NODAT ($p = 0,024$), Opportunistische Infektionen ($p = 0,042$) und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Psychischen Summenscore anhand des SF-36v2 ($p = 0,031$)
- Subgruppe Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe):
Positiver Interaktionstest bei NODAT ($p = 0,009$) und Opportunistische Infektionen ($p = 0,019$)
- Subgruppe Region (Deutschland vs. Rest der Welt):
Positiver Interaktionstest bei Opportunistische Infektionen ($p = 0,003$) und Dyspnoe ($p = 0,027$)

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

Mortalität

Gesamtmortalität

Tabelle 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Gesamtmortalität

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|---|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Mortalität | | | | |
| Gesamtmortalität | n.c. | n.c. | n.c. | n.c. |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet. Die Analyse wird bis Woche 52 nach Transplantation durchgeführt n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig) | | | | |

Morbidität

CMV-Erkrankung

Tabelle 4-93: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt CMV-Erkrankung

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | | |
|--|--|--------------------------------------|--|--|----------------------------------|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) | Abstammung (weiß vs. nicht-weiß) |
| Morbidität | | | | | |
| CMV-Erkrankung | 0,208 | 0,061 | 0,287 | 0,524 | 0,371 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet. Die Subgruppe Nicht-Weiß beinhaltet auch die Patient:innen, die keiner Abstammung zugeordnet werden können Die Analyse wird bis Woche 52 nach Transplantation durchgeführt CMV: Cytomegalievirus | | | | | |

CMV-Syndrom

Tabelle 4-94: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt CMV-Syndrom

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | | |
|----------------------------------|--|--------------------------------------|--|--|----------------------------------|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) | Abstammung (weiß vs. nicht-weiß) |
| Morbidität | | | | | |
| CMV-Syndrom | 0,217 | 0,220 | 0,334 | 0,696 | 0,537 |

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

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | | |
|--|--|--|---|--|---|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht- Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) | Abstammung (weiß vs. nicht- weiß) |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet. Die Subgruppe Nicht-Weiß beinhaltet auch die Patient:innen, die keiner Abstammung zugeordnet werden können Die Analyse wird bis Woche 52 nach Transplantation durchgeführt CMV: Cytomegalievirus | | | | | |

CMV-Endorganerkrankung

Tabelle 4-95: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt CMV-Endorganerkrankung

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | | |
|---|--|--|---|--|---|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht- Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) | Abstammung (weiß vs. nicht- weiß) |
| Morbidität | | | | | |
| Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung | n.c. | n.c. | n.c. | n.c. | n.c. |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet. Die Subgruppe Nicht-Weiß beinhaltet auch die Patient:innen, die keiner Abstammung zugeordnet werden können Die Analyse wird bis Woche 52 nach Transplantation durchgeführt CMV: Cytomegalievirus n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig) | | | | | |

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

CMV-Erkrankung (TTE-Analyse)

Tabelle 4-96: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt CMV-Erkrankung (TTE-Analyse)

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|--|--|--------------------------------------|--|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) |
| Morbidität | | | | |
| CMV-Erkrankung (TTE-Analyse) | 0,216 | 0,075 | 0,516 | 0,267 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Für die Subgruppe Induktionstherapie, die auch Stratifizierungsfaktor ist, wird ein nicht-stratifiziertes Modell verwendet. Die Analyse wird bis Woche 52 nach Transplantation durchgeführt CMV: Cytomegalievirus | | | | |

Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats

Tabelle 4-97: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|--------------------------------------|--|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Morbidität | | | | |
| Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats | 0,595 | 0,454 | 0,171 | 0,475 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet. Die Analyse wird bis Woche 52 nach Transplantation durchgeführt | | | | |

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

≥20 % Rückgang der post-Transplant eGFR von Woche 4 bis Woche 28 nach Transplantation

Tabelle 4-98: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für das Ereignis ≥20 % Rückgang der post-Transplant eGFR von Woche 4 bis Woche 28 nach Transplantation

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|---|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Morbidität | | | | |
| ≥ 20 % Rückgang der post-Transplant eGFR von Woche 4 nach Transplantation | 0,631 | 0,857 | 0,052 | 0,443 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | | | |
| b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet. | | | | |
| Die Analyse wird bis Woche 28 nach Transplantation durchgeführt | | | | |

Akute Nierentransplantatabstoßung

Tabelle 4-99: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für das Ereignis Akute Nierentransplantatabstoßung

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|---|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Morbidität | | | | |
| Akute Nierentransplantatabstoßung | 0,239 | 0,048^c | 0,551 | 0,922 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | | | |
| b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet. | | | | |
| Die Analyse wird bis Woche 52 nach Transplantation durchgeführt | | | | |
| c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 | | | | |

Transplantatverlust

Tabelle 4-100: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für das Ereignis Transplantatverlust

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|--|--|--------------------------------------|--|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Morbidität | | | | |
| Transplantatverlust | n.c. | n.c. | n.c. | n.c. |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet. Die Analyse wird bis Woche 52 nach Transplantation durchgeführt n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig) | | | | |

eGFR < 60 ml/min/1.73m²

Tabelle 4-101: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für das Ereignis eGFR < 60 ml/min/1.73m²

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|--|--|--------------------------------------|--|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Morbidität | | | | |
| eGFR <60 mL/min/1.73m ² | 0,953 | 0,774 | 0,779 | 0,527 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet. | | | | |

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

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|---|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Die Analyse wird bis Woche 28 nach Transplantation durchgeführt | | | | |

Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)

Tabelle 4-102: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|--|--|---|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Morbidität | | | | |
| Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) | 0,749 | 0,024^c | 0,009^c | 0,105 |
| <p>a: Database Lock Date: 27JULI2022</p> <p>b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet.</p> <p>Die Analyse wird bis Woche 52 nach Transplantation durchgeführt</p> <p>c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05</p> | | | | |

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

Wiedereinweisung ins Krankenhaus

Tabelle 4-103: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|---|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Morbidität | | | | |
| Wiedereinweisung ins Krankenhaus | 0,841 | 0,186 | 0,962 | 0,414 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | | | |
| b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet. | | | | |
| Die Analyse wird bis Woche 52 nach Transplantation durchgeführt | | | | |

Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung

Tabelle 4-104: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|---|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Morbidität | | | | |
| Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung | 0,273 | 0,083 | 0,426 | 0,971 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | | | |
| b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet. | | | | |
| Die Analyse wird bis Woche 52 nach Transplantation durchgeführt | | | | |
| CMV: Cytomegalievirus | | | | |

Opportunistische Infektionen

Tabelle 4-105: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Opportunistische Infektionen

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|--------------------------------------|--|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Morbidität | | | | |
| Opportunistische Infektionen | 0,044^c | 0,042^c | 0,019^c | 0,003^c |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet. Die Analyse wird bis Woche 52 nach Transplantation durchgeführt c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 | | | | |

Gabe von G-CSF

Tabelle 4-106: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Gabe von G-CSF

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|--|--|--------------------------------------|--|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Morbidität | | | | |
| Gabe von G-CSF | 0,144 | 0,954 | 0,455 | > 0,999 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet. | | | | |

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

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|--|--|--|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Die Analyse wird während der gesamten Studie durchgeführt G-CSF: Granulocyte colony stimulating factor (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) | | | | |

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Tabelle 4-107: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|--|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Morbidität | | | | |
| EQ-5D VAS | 0,418 | 0,193 | 0,878 | 0,830 |
| <p>a: Database Lock Date: 27JULI2022</p> <p>b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet.</p> <p>Ein Ereignis ist definiert als eine Verbesserung zu Woche 52 um mindestens 1 MID (≥ 15% der Skalenspannweite) im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Verbesserung entspricht einer positiven Veränderung (> 0) im Vergleich zu Studienbeginn</p> <p>EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference</p> | | | | |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2

Tabelle 4-108: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|--|--|---|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | |
| SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit | 0,728 | 0,242 | 0,423 | 0,838 |
| SF-36 Körperliche Rollenfunktion | 0,447 | 0,621 | 0,578 | 0,828 |
| SF-36 Körperliche Schmerzen | 0,854 | 0,780 | 0,231 | 0,094 |
| SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung | 0,995 | 0,439 | 0,420 | 0,494 |
| SF-36 Vitalität | 0,707 | 0,938 | 0,347 | 0,300 |
| SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit | 0,598 | 0,161 | 0,637 | 0,131 |
| SF-36 Emotionale Rollenfunktion | 0,762 | 0,569 | 0,382 | 0,209 |
| SF-36 Psychisches Wohlbefinden | 0,657 | 0,284 | 0,743 | 0,125 |
| SF-36 Körperlicher Summenscore | 0,411 | 0,268 | 0,653 | 0,465 |
| SF-36 Psychischer Summenscore | 0,425 | 0,031^c | 0,890 | 0,443 |
| <p>a: Database Lock Date: 27JULI2022</p> <p>b: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet.</p> <p>Ein Ereignis ist definiert als eine Verbesserung zu Woche 52 um mindestens 1 MID (≥ 15% der Skalenspannweite) im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Verbesserung entspricht einer positiven Veränderung (> 0) im Vergleich zu Studienbeginn</p> <p>c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; SF-36: 36-items Short Form Health Survey version 2.0</p> | | | | |

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-109: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|---|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | 0,991 | 0,301 | 0,425 | 0,465 |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 0,933 | 0,485 | 0,985 | 0,111 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse | 0,370 | 0,962 | 0,734 | 0,924 |
| Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse | 0,019^c | 0,410 | 0,589 | 0,952 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | | | |
| b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet | | | | |
| 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 4-110: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|--------------------------------------|---|---|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0,173 | 0,563 | 0,459 | 0,671 |
| Leukozytose | 0,178 | 0,371 | 0,653 | 0,252 |
| Leukopenie | 0,511 | 0,903 | 0,807 | 0,465 |
| Neutropenie | 0,589 | 0,105 | 0,551 | 0,712 |
| Untersuchungen | n.p. | n.p. | n.p. | n.p. |
| Immunsuppressivumspiegel erhöht | n.c. | 0,366 | 0,411 | n.a. |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 0,686 | 0,215 | 0,747 | n.a. |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0,506 | 0,273 | 0,789 | 0,314 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | n.p. | n.p. | n.p. | n.p. |
| Dyspnoe | 0,948 | 0,390 | 0,927 | 0,027^d |
| <p>a: Database Lock Date: 27JULI2022</p> <p>b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet</p> <p>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 und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)</p> <p>d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05</p> <p>n.a.: not applicable (nicht anwendbar); 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 signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p> | | | | |

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-111: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|--------------------------------------|--|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c | | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | n.c. | 0,967 | n.c. | 0,070 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet 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 und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse | | | | |

Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-112: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|--------------------------------------|--|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0,247 | 0,183 | 0,495 | 0,316 |
| Leukopenie | 0,303 | 0,160 | 0,734 | 0,669 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte | 0,600 | 0,198 | 0,341 | 0,668 |

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

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|--|--|--|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Komplikationen | | | | |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet 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 und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse | | | | |

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Leukopenie und/oder Neutropenie (PT) gesamt

Tabelle 4-113: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Leukopenie und/oder Neutropenie (PT) gesamt

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|--|--|--|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | | | | |
| Leukopenie (PT) | 0,511 | 0,903 | 0,807 | 0,465 |
| Neutropenie (PT) | 0,589 | 0,105 | 0,551 | 0,712 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet | | | | |

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

Schwerwiegende Leukopenie und/oder Neutropenie (PT)

Tabelle 4-114: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Schwerwiegende Leukopenie und/oder Neutropenie (PT)

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|---|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | | | | |
| Schwerwiegende Leukopenie (PT) | n.c. | 0,646 | n.c. | n.a. |
| Schwerwiegende Neutropenie (PT) | n.c. | n.c. | n.c. | n.c. |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | | | |
| b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet | | | | |
| n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); | | | | |

Tabelle 4-115: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Schwere Leukopenie und/oder Neutropenie (PT)

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|---|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Schwere Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | | | | |
| Schwere Leukopenie (PT) | 0,303 | 0,160 | 0,734 | 0,669 |
| Schwere Neutropenie (PT) | n.c. | n.c. | n.c. | n.c. |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | | | |
| b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet | | | | |
| n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); | | | | |

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

Tabelle 4-116: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Leukopenie nach CTCAE-Schweregrad

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|---|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Leukopenie nach CTCAE-Schweregrad | | | | |
| Grad 1 | 0,941 | 0,604 | 0,639 | 0,329 |
| Grad 2 | 0,484 | 0,130 | 0,220 | 0,361 |
| Grad 3 | 0,030^c | 0,467 | 0,926 | 0,253 |
| Grad 4 | 0,107 | 0,358 | 0,754 | n.a. |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | | | |
| b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet | | | | |
| CTCAE-Grade für Leukopenie, Leukozytenzahl (Zellen/ μ l), werden gemäß den NIH NCI Common Terminology Criteria for AEs v5.0 wie folgt definiert: Grad 1: < LLN und \geq 3000, Grad 2: < 3000 und \geq 2000, Grad 3: < 2000 und \geq 1000, Grad 4: < 1000, Grad 5: nicht zutreffend. | | | | |
| c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 | | | | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN: Lower Limit of Normal; n.a.: not applicable (nicht anwendbar) | | | | |

Tabelle 4-117: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie MK-8228-002 für den Endpunkt Neutropenie nach CTCAE-Schweregrad

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|---|--|---|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| Neutropenie nach CTCAE-Schweregrad | | | | |
| Grad 1 | 0,075 | 0,131 | 0,124 | 0,144 |
| Grad 2 | 0,720 | 0,450 | 0,975 | 0,945 |
| Grad 3 | 0,875 | 0,284 | 0,534 | 0,741 |
| Grad 4 | 0,068 | 0,264 | 0,601 | 0,155 |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | | | |

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

| Studie: MK-8228-002 ^a | P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b | | | |
|--|--|--|---|--|
| | Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) | Altersgruppe (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65) | Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe) | Region (Deutschland vs. Rest der Welt) |
| <p>b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet</p> <p>CTCAE-Grade für Neutropenie, absolute Neutrophilenzahl (Zellen/μl), werden gemäß den NIH NCI Common Terminology Criteria for AEs v5.0 wie folgt definiert: Grad 1: < LLN und \geq1500, Grad 2: < 1500 und \geq1000, Grad 3: < 1000 und \geq500, Grad 4: < 500, Grad 5: nicht zutreffend.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN: Lower Limit of Normal</p> | | | | |

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.

Morbidität***Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats******Akute Nierentransplantatabstoßung***

Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Akute Nierentransplantatabstoßung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | p-Wert für Interaktions- ^e |
|-----------------------------------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|---|---------------------|---------------------------------------|
| | Patient:innen mit Ereignis | | Patient:innen mit Ereignis | | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c | | |
| Akute Nierentransplantatabstoßung | N ^b | n (%) | N ^b | n (%) | [95 %-KI] | p-Wert ^d | Test |
| Alter (Jahre) | | | | | | | |

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | p-Wert für Interaktions- ^e Test |
|----------------------------------|----------------------------|----------|----------------------------|----------|---|---------------------|---|
| | Patient:innen mit Ereignis | | Patient:innen mit Ereignis | | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c | | |
| | N ^b | n (%) | N ^b | n (%) | [95 %-KI] | p-Wert ^d | |
| < 65 | 242 | 16 (6,6) | 242 | 18 (7,4) | 0,89 [0,47; 1,71] | 0,732 | 0,048 |
| ≥ 65 | 47 | 7 (14,9) | 55 | 2 (3,6) | 4,35 [0,74; 25,64] | 0,104 | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 Observed Failure (OF) Ansatz. Hierbei werden Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausscheiden nicht als Versager (Failures) betrachtet.
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet.
Die Analyse wird bis Woche 52 nach Transplantation durchgeführt
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Akute Nierentransplantatabstoßung lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,048$ ergibt sich weder in der Subgruppe < 65 Jahre (RR [95 %-KI]: 0,89 [0,47; 1,71]; $p = 0,732$), noch in der Subgruppe ≥ 65 Jahre (RR [95 %-KI]: 4,35 [0,74; 25,64]; $p = 0,104$), ein statistisch signifikanter Unterschied.

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 Nierentransplantatabstoßung durch das Merkmal Alter als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)

Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | p-Wert für Interaktions- ^e Test |
|---|----------------------------|----------|----------------------------|-----------|---|---------------------|---|
| | Patient:innen mit Ereignis | | Patient:innen mit Ereignis | | Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c | | |
| | N ^b | n (%) | N ^b | n (%) | [95 %-KI] | p-Wert ^d | |
| Alter (Jahre) | | | | | | | |
| < 65 | 242 | 18 (7,4) | 242 | 16 (6,6) | 1,14 [0,57; 2,30] | 0,708 | 0,024 |
| ≥ 65 | 47 | 0 (0,0) | 55 | 4 (7,3) | 0,12 [0,02; 0,88] | 0,037 | |
| Induktionstherapie | | | | | | | |
| Gabe | 131 | 8 (6,1) | 138 | 2 (1,4) | 4,21 [0,91; 19,48] | 0,066 | 0,009 |
| Nicht-Gabe | 158 | 10 (6,3) | 159 | 18 (11,3) | 0,56 [0,27; 1,17] | 0,124 | |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 | | | | | | | |
| b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population | | | | | | | |
| 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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 Observed Failure (OF) Ansatz. Hierbei werden Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausscheiden nicht als Versager (Failures) betrachtet. | | | | | | | |
| d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) | | | | | | | |
| e: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet. | | | | | | | |
| Die Analyse wird bis Woche 52 nach Transplantation durchgeführt | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall | | | | | | | |

Für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen beobachten:

- Subgruppe nach Alter
- Subgruppe nach Induktionstherapie

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,024$ ergibt sich in der Subgruppe < 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,14 [0,57; 2,30]; $p = 0,708$) zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,12 [0,02; 0,88]; $p = 0,037$) zugunsten von Letermovir (Tabelle 4-119).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,009$ ergibt sich weder in der Subgruppe Gabe einer Induktionstherapie (RR [95 %-KI]: 4,21 [0,91; 19,48]; $p = 0,066$), noch in der Subgruppe nicht-Gabe einer Induktionstherapie (RR [95 %-KI]: 0,56 [0,27; 1,17]; $p = 0,124$), ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-119).

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 scheinbaren Effektmodifikationen als Folge falsch positiver Interaktionstests ausgegangen.

Opportunistische InfektionenTabelle 4-120: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Opportunistische Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | p-Wert für Interaktions- ^e Test |
|----------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|--|---------------------|---|
| Opportunistische Infektionen | 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 | |
| Geschlecht | | | | | | | |
| Männlich | 210 | 36 (17,1) | 209 | 29 (13,9) | 1,24 [0,79; 1,94] | 0,352 | 0,044 |
| Weiblich | 79 | 11 (13,9) | 88 | 22 (25,0) | 0,55 [0,28; 1,06] | 0,075 | |
| Alter (Jahre) | | | | | | | |
| < 65 | 242 | 42 (17,4) | 242 | 37 (15,3) | 1,13 [0,75; 1,70] | 0,548 | 0,042 |
| ≥ 65 | 47 | 5 (10,6) | 55 | 14 (25,5) | 0,42 [0,16; 1,07] | 0,068 | |
| Induktionstherapie | | | | | | | |
| Gabe | 131 | 29 (22,1) | 138 | 21 (15,2) | 1,45 [0,88; 2,42] | 0,148 | 0,019 |
| Nicht-Gabe | 158 | 18 (11,4) | 159 | 30 (18,9) | 0,60 [0,35; 1,04] | 0,068 | |
| Region | | | | | | | |
| Deutschland | 21 | 0 (0,0) | 23 | 6 (26,1) | 0,12 [0,02; 0,73] | 0,022 | 0,003 |
| Rest der Welt | 268 | 47 (17,5) | 274 | 45 (16,4) | 1,08 [0,69; 1,70] | 0,723 | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 Observed Failure (OF) Ansatz. Hierbei werden Patient:innen, die frühzeitig aus der Studie ausscheiden nicht als Versager (Failures) betrachtet.
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet.
Die Analyse wird bis Woche 52 nach Transplantation durchgeführt
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Opportunistische Infektionen lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen beobachten:

- Subgruppe nach Geschlecht
- Subgruppe nach Alter
- Subgruppe nach Induktionstherapie
- Subgruppe nach Region

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,044$ ergibt sich weder in der Subgruppe männlich (RR [95 %-KI]: 1,24 [0,79; 1,94]; $p = 0,352$), noch in der Subgruppe weiblich (RR [95 %-KI]: 0,55 [0,28; 1,06]; $p = 0,075$), ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-120).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,042$ ergibt sich weder in der Subgruppe < 65 Jahre (RR [95 %-KI]: 1,13 [0,75; 1,70]; $p = 0,548$), noch in der Subgruppe ≥ 65 Jahre

(RR [95 %-KI]: 0,42 [0,16; 1,07]; $p = 0,068$), ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-120).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,019$ ergibt sich weder in der Subgruppe Gabe einer Induktionstherapie (RR [95 %-KI]: 1,45 [0,88; 2,42]; $p = 0,148$), noch in der Subgruppe Nicht-Gabe einer Induktionstherapie (RR [95 %-KI]: 0,60 [0,35; 1,04]; $p = 0,068$), ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-120).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,003$ ergibt sich in der Subgruppe Deutschland ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,12 [0,02; 0,73]; $p = 0,022$) zugunsten von Letermovir. In der Subgruppe Rest der Welt zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,08 [0,69; 1,70]; $p = 0,723$) zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-120).

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 scheinbaren Effektmodifikationen als Folge falsch positiver Interaktionstests ausgegangen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2***SF-36v2: Psychischer Summenscore*

Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Psychischen Summenscore aus dem Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | p-Wert für Interaktions- ^e Test |
|----------------------------------|--|-----------|--|-----------|--|---------------------|---|
| SF-36 Psychischer Summenscore | 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 | |
| Alter (Jahre) | | | | | | | |
| < 65 | 238 | 32 (13,4) | 241 | 36 (14,9) | 0,90 [0,58; 1,40] | 0,638 | 0,031 |
| ≥ 65 | 46 | 1 (2,2) | 51 | 8 (15,7) | 0,13 [0,02; 1,10] | 0,061 | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set (FAS), für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag
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 Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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 Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests). Für die Subgruppe Induktionstherapie, welche der Stratifikationsfaktor ist, wurde ein unstratifiziertes Modell verwendet.
Ein Ereignis ist definiert als eine Verbesserung zu Woche 52 um mindestens 1 MID ($\geq 15\%$ der Skalenspannweite) im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Verbesserung entspricht einer positiven Veränderung (> 0) im Vergleich zu Studienbeginn
KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; SF-36: 36-items Short Form Health Survey version 2.0

Für den Psychischen Summenscore des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,031$ ergibt sich weder in der Subgruppe < 65 Jahre (RR [95 %-KI]: 0,90 [0,58; 1,40]; $p = 0,638$), noch in der Subgruppe ≥ 65 Jahre (RR [95 %-KI]: 0,13 [0,02; 1,10]; $p = 0,061$), ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-121).

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.

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten******Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse***

Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | p-Wert für Interaktionstest ^e |
|---|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|---|---------------------|--|
| | N ^b | Patient:innen mit Ereignis n (%) | N ^b | Patient:innen mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] ^c | p-Wert ^d | |
| Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse | | | | | | | |
| Geschlecht | | | | | | | |
| Männlich | 213 | 6 (2,82) | 209 | 29 (13,88) | 0,20 [0,09; 0,48] | <0,001 | 0,019 |
| Weiblich | 79 | 6 (7,59) | 88 | 7 (7,95) | 0,95 [0,34; 2,72] | 0,931 | |
| a: Database Lock Date: 27JULI2022 b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet d: Basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Im Falle, dass es keine Patient:innen mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe gibt oder alle Patient:innen in beiden Behandlungsarmen Ereignisse aufweisen, wird n.a. berichtet e: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar) | | | | | | | |

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,019$ ergibt sich in der Subgruppe männlich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,20 [0,09; 0,48]; $p < 0,001$) zugunsten von Letermovir. In der Subgruppe weiblich zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,34; 2,72]; $p = 0,931$) zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-122).

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 Therapieabbruch wegen unerwünschter 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 4-123: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die PT Dyspnoe für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | p-Wert für Interaktionstest ^e |
|--|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|---|---------------------|--|
| | N ^b | Patient:innen mit Ereignis n (%) | N ^b | Patient:innen mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] ^c | p-Wert ^d | |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT^f: Dyspnoe | | | | | | | |
| Region | | | | | | | |
| Deutschland | 21 | 1 (4,76) | 23 | 0 | n.a. [n.a.; n.a.] | n.a. | 0,027 |
| Rest der Welt | 271 | 4 (1,48) | 274 | 21 (7,66) | 0,19 [0,07; 0,55] | 0,001 | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:in mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet
d: Basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Im Falle, dass es keine Patient:innen mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe gibt oder alle Patient:innen in beiden Behandlungsarmen Ereignisse aufweisen, wird n.a. berichtet
e: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:in mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet
f: Eine Systemorganklasse 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 und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$)
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation beobachten:

- Für den PT Dyspnoe (SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) in der Subgruppe nach Region

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,027$ ergibt sich für den PT Dyspnoe in der Subgruppe Rest der Welt ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,19 [0,07; 0,55]; $p = 0,001$) zugunsten von Letermovir. Bei den Patient:innen in der Subgruppe Deutschland konnte aufgrund von fehlenden Ereignissen im Valganciclovir-Arm kein Effektschätzer berechnet werden (RR [95 %-KI]: n. a. [n. a.; n. a.]; $p = n. a.$) (Tabelle 4-123).

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.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse***Leukopenie nach CTCAE-Schweregrad***

Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Leukopenie nach CTCAE-Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie: MK-8228-002 ^a | Letermovir | | Valganciclovir | | Letermovir vs. Valganciclovir | | p-Wert für Interaktionstest ^e |
|----------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|---|---------------------|--|
| | N ^b | Patient:innen mit Ereignis n (%) | N ^b | Patient:innen mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] ^c | p-Wert ^d | |
| Grad 3 | | | | | | | |
| Geschlecht | | | | | | | |
| Männlich | 213 | 10 (4,69) | 209 | 53 (25,36) | 0,19 [0,10; 0,35] | <0,001 | 0,030 |
| Weiblich | 79 | 8 (10,13) | 88 | 16 (18,18) | 0,56 [0,25; 1,23] | 0,140 | |

a: Database Lock Date: 27JULI2022
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet
d: Basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Im Falle, dass es keine Patient:innen mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe gibt oder alle Patient:innen in beiden Behandlungsarmen Ereignisse aufweisen, wird n.a. berichtet
e: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet
CTCAE-Grade für Leukopenie, Leukozytenzahl (Zellen/ μ l), werden gemäß den NIH NCI Common Terminology Criteria for AEs v5.0 wie folgt definiert: Grad 1: < LLN und ≥ 3000 , Grad 2: < 3000 und ≥ 2000 , Grad 3: < 2000 und ≥ 1000 , Grad 4: < 1000, Grad 5: nicht zutreffend.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; LLN: Lower Limit of Normal; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Für den Endpunkt Leukopenie nach CTCAE-Schweregrad lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,030$ ergibt sich in der Subgruppe männlich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,19 [0,10; 0,35]; $p < 0,001$) zugunsten von Letermovir. In der Subgruppe weiblich zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,56 [0,25; 1,23]; $p = 0,140$) zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-124).

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-8228-002

Publikationen

Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial (43)

Studienberichte

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-P002MK8228 (53)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

NCT03443869 – Letermovir Versus Valganciclovir to Prevent Human Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients (MK-8228-002) (44)

EU Clinical Trials Register

2017-001055-30 – 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 (45)

ICTRP Portal

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 (48)

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 (47)

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 (46)

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 4-125: 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 4-126: 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 4-127: 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 4-128: 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 4-129: 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.

4.3.2.2.2 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 4-130: 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 4-131: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheitsbezogene 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 4-132: 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 4-133: 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 4-134: 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 4-135: 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.

4.3.2.3.3.2 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 offenen, multizentrischen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie MK-8228-002 vorgenommen.

Die Studie MK-8228-002 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir gegenüber Valganciclovir bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] einer Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern [D+]. Neben dem primären Endpunkt CMV-Erkrankung 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 und wählt Valganciclovir 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-8228-002 der Evidenzstufe Ib (4). 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, patientenberichten Endpunkten und Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie MK-8228-002 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-Erkrankung im Vergleich zu Valganciclovir bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] einer Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern [D+] in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen und wird nachfolgend beschrieben. Dabei wird zur Ableitung des Zusatznutzens der jeweils längste Analysezeitpunkt herangezogen:

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie MK-8228-002 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation sind 1,4 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 1,0 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm verstorben (RR [95 %-KI]: 1,41 [0,32; 6,33]; $p = 0,651$).

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

Für den Endpunkt Gesamtmortalität ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

CMV-Erkrankung

Für den primären kombinierten Endpunkt CMV-Erkrankung (CMV-Syndrom oder CMV-Endorganerkrankung) zeigt sich zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Das entspricht einer signifikanten Reduktion durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 86 % (RR [95 %-KI]: 0,14 [0,02; 0,80]; $p = 0,027$). Zu Woche 52 nach Transplantation zeigt sich immer noch ein numerischer Vorteil zugunsten von Letermovir (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,56; 1,40]; $p = 0,599$).

In der TTE-Analyse zu Woche 52 des kombinierten Endpunkts CMV-Erkrankung konnte der numerische Vorteil von Letermovir gegenüber Valganciclovir (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,56; 1,47]; $p = 0,685$) bestätigt werden.

Das Verzerrungspotenzial für den kombinierten Endpunkt CMV-Erkrankung ist als niedrig zu bewerten.

CMV-Syndrom

Für den Endpunkt CMV-Syndrom zeigt sich zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Das entspricht einer signifikanten Reduktion durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 86 % (RR [95 %-KI]: 0,14 [0,02; 0,80]; $p = 0,027$). Zu Woche 52 nach

Transplantation zeigt sich immer noch ein numerischer Vorteil zugunsten von Letermovir (RR [95 %-KI]: 0,73 [0,44; 1,19]; p = 0,209).

Für den Endpunkt CMV-Syndrom ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

CMV-Endorganerkrankung

Für den Endpunkt CMV-Endorganerkrankung zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. Keiner der Patient:innen weist zu Woche 28 eine CMV-Endorganerkrankung auf. 52 Wochen nach Transplantation ist bei 2,1 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 0,3 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm eine CMV-Endorganerkrankung aufgetreten (RR [95 %-KI]: 4,42 [0,99; 19,61]; p = 0,051).

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

Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats

Für den kombinierten Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats und dessen Einzelkomponenten zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir.

28 Wochen nach Transplantation wird bei 21,5 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 24,2 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein ≥ 20 %-iger Rückgang der post-Transplant eGFR (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,65; 1,19]; p = 0,403) beobachtet. Bei 58,1 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 62 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm wurde eine eGFR < 60 ml/min/1.73m² (RR [95 %-KI]: 0,94 [0,82; 1,07]; p = 0,334) erfasst.

Eine akute Nierentransplantatabstoßung wird 52 Wochen nach Transplantation bei 8,0 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 6,7 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm festgestellt (RR [95 %-KI]: 1,17 [0,66; 2,09]; p = 0,586). Bei 0,7 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 2,0 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ist ein Transplantatverlust aufgetreten (Peto-OR [95 %-KI]: 0,37 [0,09; 1,51]; p = 0,167).

Das Verzerrungspotenzial für den kombinierten Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats ist als niedrig zu bewerten.

Für den kombinierten Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)

Für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation wurde bei 6,2 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 6,7 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein neu aufgetretener

Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) festgestellt (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,50; 1,69]; $p = 0,782$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

Wiedereinweisung ins Krankenhaus

Für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus, sowie der Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation hatten 43,9 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 50,8 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm einen stationären Krankenhausaufenthalt, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache (RR [95 %-KI]: 0,87 [0,73; 1,03]; $p = 0,098$). Bei Patient:innen die aufgrund eine CMV-Erkrankung einen stationären Krankenhausaufenthalt hatten, lag der Anteil 52 Wochen nach Transplantation im Letermovir-Arm bei 12,1 % und im Valganciclovir-Arm bei 11,4 % (RR [95 %-KI]: 1,06 [0,68; 1,65]; $p = 0,796$).

Für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus und Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

Opportunistische Infektionen

Für den Endpunkt Opportunistische Infektionen zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation tritt bei 16,3 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 17,2 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein entsprechendes Ereignis auf (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,66; 1,36]; $p = 0,779$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Opportunistische Infektionen ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Opportunistische Infektionen ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF)

Für den Endpunkt Gabe von G-CSF zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Während der Behandlung (zu Woche 30 nach Transplantation) haben lediglich 4,5 % der Patient:innen im Letermovir-Arm eine G-CSF-Gabe erhalten. Im Valganciclovir-Arm waren dies 16,8 % der Patient:innen. Das entspricht einer signifikanten Reduktion der G-CSF-Gabe durch eine Prophylaxe mit Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir um 73 % (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,15; 0,48]; $p < 0,001$). Auch die

Auswertung zu Woche 52 nach Transplantation ergibt, dass lediglich 7,3 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 18,9 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm G-CSF erhalten haben. Das entspricht einer signifikanten Reduktion der G-CSF-Gabe durch eine Prophylaxe mit Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir um 61 % (RR [95 %-KI]: 0,39 [0,24; 0,62]; $p < 0,001$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gabe von G-CSF ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer nachhaltigen 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. Der niedrigere Anteil an Patient:innen im Letermovir-Arm, denen G-CSF gegeben wurde, deckt sich mit dem verminderten Auftreten von Leukopenien und/oder Neutropenien im selbigen Behandlungsarm.

Für den Endpunkt Gabe von G-CSF ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS zeigen die Responderanalysen (gewählte MID: 15 Punkte) zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. Zu Woche 52 nach Transplantation zeigen die Responderanalysen bei 35,2 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und bei 33,3 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte (RR [95 %-KI]: 1,06 [0,84; 1,32]; $p = 0,639$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS ist als niedrig zu bewerten.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 15 Punkten für den SF-36v2-Fragebogen sowie dessen Subskalen und den körperlichen und psychischen Summenscores zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. Zu Woche 52 nach Transplantation zeigen die Ergebnisse für den körperlichen Summenscore eine Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite bei 42,3 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und bei 34,6 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm (RR [95 %-KI]: 1,22 [0,99; 1,50]; $p = 0,061$). Bei den Ergebnissen für den psychischen Summenscore zu Woche 52 nach Transplantation ist eine Verbesserung bei 11,6 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und bei 15,1 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm festzustellen (RR [95 %-KI]: 0,77 [0,51; 1,18]; $p = 0,227$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir 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 (RR [95 %-KI]: 0,34 [0,18; 0,64]; $p < 0,001$) zugunsten von Letermovir. Die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse und Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden zusätzlich dargestellt.

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

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer nachhaltigen 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 Valganciclovir.

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende Leukopenie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Das entspricht einer signifikanten Reduktion an einer schwerwiegenden Leukopenie zu erkranken durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 77 % (RR [95 %-KI]: 0,23 [0,05; 1,04]; $p = 0,036$). Für den Endpunkt Schwere Leukopenie zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Das entspricht einer signifikanten Reduktion an einer schweren Leukopenie zu erkranken durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 81 % (RR [95 %-KI]: 0,19 [0,06; 0,65]; $p = 0,003$). Somit zeigt sich in der Gesamtschau beim Auftreten von schwerwiegenden und schweren Leukopenien jeweils eine relevante Verringerung des Risikos für das Auftreten von schwerwiegenden und schweren Leukopenien bei Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zu Patient:innen im Valganciclovir-Arm.

Für die schweren Leukopenien und Neutropenien (CTCAE-Schweregrad 3-4) zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. So traten Leukopenien nach CTCAE-Grad 3 etwa 73 % weniger bei mit Letermovir behandelten Patient:innen auf (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,16; 0,43]; $p < 0,001$). Neutropenien nach CTCAE-Grad 3 traten etwa 74 % weniger bei der Behandlung mit Letermovir auf (RR [95 %-KI]: 0,26 [0,14; 0,48]; $p < 0,001$). Betrachtet man außerdem den

Anteil an Patient:innen, bei denen eine Leukopenie und/oder Neutropenie festgestellt wurde, ist festzustellen, dass in dieser Patientengruppe zu Woche 52 nach Transplantation 56,5 % Wiedereinweisungen ins Krankenhaus erfolgt sind, bei Patient:innen, bei denen keine Leukopenie und/oder Neutropenie festgestellt wurde, liegt der Anteil lediglich bei 36,9 % (RR [95 %-KI]: 1,53 [1,27; 1,48]; $p < 0,001$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer nachhaltigen 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 Leukopenien und Neutropenien gegenüber Valganciclovir.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir.

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 Valganciclovir. Die Anwendung von Letermovir reduziert die Gabe von G-CSF, die Anzahl an Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie das Auftreten von Leukopenien und/oder Neutropenien. Hierbei ist davon auszugehen, dass Leukopenien und/oder Neutropenien mit einer erhöhten Wiedereinweisung ins Krankenhaus verbunden sind.

Um effektiv eine CMV-Infektion und Erkrankung zu verhindern, ist eine zuverlässige CMV-Prophylaxe notwendig. Das Auftreten von Leukopenien und/oder Neutropenien kann den Erfolg der Transplantation und das Überleben der Empfänger:innen gefährden. Die aufgrund von Leukopenien und/oder Neutropenien vorgenommenen Dosisreduktionen von Valganciclovir, können zu einem Versagen der Prophylaxe und zu der Entwicklung von Resistenzen führen. Als Konsequenz einer Leukopenie und/oder Neutropenie wird die Gabe von G-CSF erforderlich, welche jedoch eine zusätzliche Belastung für die Empfänger:innen darstellen kann, da beispielsweise ein erhöhtes Risiko für eine Transplantatabstoßung oder -dysfunktion während der Behandlung mit G-CSF berichtet wird. In der klinischen Versorgung hat eine Leukopenie und/oder Neutropenie folglich direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapielevant und als patientenrelevant betrachtet werden sollten, da das Risiko für eine Abstoßung, Transplantatverlust, Hospitalisierung, opportunistische Infektion und Tod erhöht wird. Unterstützend zeigen Daten einer retrospektiven Beobachtungsstudie der Charité Berlin, dass das Risiko für das Auftreten einer Neutropenie deutlich erhöht war, wenn die Patient:innen mit Valganciclovir behandelt worden waren.

Vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Konsequenzen von Leukopenien und Neutropenien für Empfänger:innen eines Nierentransplantats, stellt die Reduktion dieser schwerwiegenden Ereignisse eine erhebliche und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte

große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für die CMV-Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Valganciclovir.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend handelt es sich bei Letermovir um eine effektive Prophylaxe mit einem zu bevorzugendem Sicherheitsprofil. Das Risiko für die Entstehung einer schweren Leukopenie und Neutropenie (CTCAE-Schweregrad 3-4) ist signifikant reduziert. Zudem sinkt das Risiko für eine Wiedereinweisung ins Krankenhaus. 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 Nutzenbewertung von Letermovir werden die Ergebnisse der Phase-III-Studie MK-8228-002 herangezogen. Die Studienergebnisse lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Studiendesigns auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Valganciclovir.

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 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|
| CMV-seronegativen Erwachsene, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-] | Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen |
| CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; 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.

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

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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation: PREVYMIS[®] (Letermovir) Filmtabletten. Stand: November. 2023.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation: PREVYMIS[®] (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2023.
3. 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.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stand: 22. Juli. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf. [Zugriff am: 07.11.2023]
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023. Verfügbar unter:

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. [Zugriff am: 07.11.2023]

6. 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.
7. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev.5 - Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 22. September. 2017.
8. Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, Van der Werf WJ, Pfaff WW, et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation.* 2002;73(12):1923-8.
9. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(8):1545-9.
10. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Leeaphorn N, Acharya P, Torres-Ortiz A, Kaewput W, et al. Recent Advances and Clinical Outcomes of Kidney Transplantation. *J Clin Med.* 2020;9(4).
11. Roman A, Manito N, Campistol JM, Cuervas-Mons V, Almenar L, Arias M, et al. The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando).* 2014;28(2):84-91.
12. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):87-91.
13. Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis.* 1990;12 Suppl 7:S754-66.
14. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(9):1735-45.
15. Kuypers DR, Claes K, Bammens B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipients: diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(6):2033-42.
16. 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.
17. 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.
18. Ingold L, Halter J, Martinez M, Amico P, Wehmeier C, Hirt-Minkowski P, et al. Short- and long-term impact of neutropenia within the first year after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2021;34(10):1875-85.
19. Vehreschild JJ, Böhme A, Cornely OA, Kahl C, Karthaus M, Kreuzer KA, et al. Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy-evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2014;25(9):1709-18.

20. Schneider J, Henningsen M, Pisarski P, Walz G, Jänigen B. Impact of G-CSF Therapy on Leukopenia and Acute Rejection Following Kidney Transplantation. *Int J Organ Transplant Med.* 2021;12(2):1-8.
21. Turgeon N, Hovingh GK, Fishman JA, Basgoz N, Tolkoff-Rubin NE, Doran M, et al. Safety and efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in kidney and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2000;2(1):15-21.
22. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. KBV - Wirkstoff Aktuell: Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren. 2009. 05/2009 Verfügbar unter: Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren. [Zugriff am: 06.10.2023]
23. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care.* 1994;32(1):40-66.
24. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.
25. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically important changes in short form 36 health survey scales for use in rheumatoid arthritis clinical trials: the impact of low responsiveness. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(12):1783-9.
26. Ellert U, Kurth BM. [Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2004;47(11):1027-32. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung.
27. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0. 2006. Verfügbar unter: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf#search=%22Cancer%20Therapy%20Evaluation%20Program%20Common%20Terminology%20Criteria%20for%20Adverse%20Events%20Version%203.0%22. [Zugriff am: 28.09.2023]
28. Mazzola P, Schaeffeler E, Witzke O, Nitschke M, Kliem V, Zortel M, et al. No association of genetic variants in TLR4, TNF- α , IL10, IFN- γ , and IL37 in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients with active CMV infection-Subanalysis of the prospective randomised VIPP study. *PLoS One.* 2021;16(4):e0246118.
29. Rissling O, Naik M, Brakemeier S, Schmidt D, Staack O, Hohberger A, et al. High frequency of valganciclovir underdosing for cytomegalovirus prophylaxis after renal transplantation. *Clin Kidney J.* 2018;11(4):564-73.
30. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol.* 2013;50(3):198-206.
31. Brar S, Berry R, Raval AD, Tang Y, Vincenti F, Skartsis N. Outcomes among CMV-mismatched and highly sensitized kidney transplants recipients who develop neutropenia. *Clin Transplant.* 2022;36(4):e14583.
32. Hurst FP, Belur P, Nee R, Agodoa LY, Patel P, Abbott KC, Jindal RM. Poor outcomes associated with neutropenia after kidney transplantation: analysis of United States Renal Data System. *Transplantation.* 2011;92(1):36-40.
33. Mavrakanas TA, Fournier MA, Clairoux S, Amiel JA, Tremblay ME, Vinh DC, et al. Neutropenia in kidney and liver transplant recipients: Risk factors and outcomes. *Clin Transplant.* 2017;31(10).

34. McAdams-DeMarco MA, Law A, Tan J, Delp C, King EA, Orandi B, et al. Frailty, mycophenolate reduction, and graft loss in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2015;99(4):805-10.
35. Raval AD, Kistler KD, Tang Y, Vincenti F. Burden of neutropenia and leukopenia among adult kidney transplant recipients: A systematic literature review of observational studies. *Transpl Infect Dis*. 2023;25(1):e14000.
36. Vanhove T, Kuypers D, Claes KJ, Evenepoel P, Meijers B, Naesens M, et al. Reasons for dose reduction of mycophenolate mofetil during the first year after renal transplantation and its impact on graft outcome. *Transpl Int*. 2013;26(8):813-21.
37. Münch J, Avaniadi P, v. Hoerschelmann E, Naik M, Budde K, Halleck F, editors. Valganciclovir Prophylaxis In CMV High-risk Transplant Recipients: Implications For Neutropenia And Kidney Graft Survival. ESOT Congress; 2023; Athen.
38. 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 – Eribulin. 2015.
39. 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.
40. 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.
41. 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]
42. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen 2004. Verfügbar unter: https://md-bund.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 07.11.2023]
43. Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers DRJ, Carroll RP, et al. Letemovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(1):33-42.
44. Clinicaltrials.gov. NCT03443869 - Letemovir Versus Valganciclovir to Prevent Human Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients (MK-8228-002). 2018. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03443869>. [Zugriff am: 05.10.2023]
45. EU Clinical Trials Register. 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 2017. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001055-30>. [Zugriff am: 05.10.2023]
46. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. EUCTR2017-001055-30-ES - 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 - LET vs VGCV for Prevention of CMV disease in

- Kidney Transplant Recipients. 2019. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001055-30-ES>. [Zugriff am: 05.10.2023]
47. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. 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. 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001055-30-AT>. [Zugriff am: 05.10.2023]
48. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. 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. 2023. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03443869>. [Zugriff am: 05.10.2023]
49. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
50. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(5):365-84.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4088/2020-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Filgotinib_D-590.pdf. [Zugriff am: 03.11.2023]
52. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. 2017. Verfügbar unter: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf. [Zugriff am: 04.10.2023]
53. MSD Sharp & Dohme GmbH. 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- P002MK82282022.

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 October 03 [emczd]; | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 04.10.2023 | |
| Zeitsegment | 1947 to 2023 October 03 | |
| 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/ | 80670 |
| 2 | (Cytomegalovirus or CMV or Herpesvirus 5, Human or Human Herpesvirus 5 or Herpesvirus 5 beta, Human or HHV 5).mp. | 109090 |
| 3 | 1 or 2 | 109094 |
| 4 | Letermovir.mp. | 905 |
| 5 | (MK-8228 or MK 8228 or MK8228 or AIC-246 or AIC 246 or AIC246).mp. | 67 |
| 6 | 4 or 5 | 918 |
| 7 | (random* or double-blind*).tw. | 2049654 |
| 8 | placebo*.mp. | 536590 |
| 9 | 7 or 8 | 2284891 |
| 10 | 3 and 6 and 9 | 115 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to October 03, 2023 [ppezv]; | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 04.10.2023 | |
| Zeitsegment | 1946 to October 03, 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/ | 38733 |
| 2 | (Cytomegalovirus or CMV or Herpesvirus 5, Human or Human Herpesvirus 5 or Herpesvirus 5 beta, Human or HHV 5).mp. | 62788 |
| 3 | 1 or 2 | 62788 |
| 4 | Letermovir.mp. | 339 |
| 5 | (MK-8228 or MK 8228 or MK8228 or AIC-246 or AIC 246 or AIC246).mp. | 21 |
| 6 | 4 or 5 | 344 |
| 7 | Random* controlled trial.pt. or random*.mp. | 1702230 |
| 8 | Placebo*.mp. | 264414 |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|---------------|----------|
| 9 | 7 or 8 | 1772508 |
| 10 | 3 and 6 and 9 | 34 |

| | |
|------------------------|--|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2023 [cctz]; |
| Suchoberfläche | Ovid |
| Datum der Suche | 04.10.2023 |
| 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 | 04.10.2023 | |
| 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 | 29 | |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 04.10.2023 |
| Suchstrategie | Letemovir 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://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx | |
| Datum der Suche | 04.10.2023 | |
| 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 | 37 | |

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. | Stoelben S, Arns W, Renders L, Hummel J, Muhlfeld A, Stangl M, Fischereder M, Gwinner W, Suwelack B, Witzke O, Durr M, Beelen D.W, Michel D, Lischka P, Zimmermann H, Rubsamens-Schaeff H, Budde K, (et al.), 2014, Preemptive treatment of Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with letermovir: Results of a Phase 2a study, Transplant International, 27(1) (pp 77-86) | A2 andere Intervention |

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 | 29 | 28 (Nr. 1 – 28) | 1 |
| EU-CTR | 7 | 6 (Nr. 29 – 34) | 1 |
| ICTRP | 37 | 34 (Nr. 35 – 68) | 3 |
| Summe | 73 | 68 | 5 |

| 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01063829 | A2 andere Intervention |
| 2. | NCT02137772 | A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letemovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02137772 | A1 andere Population |
| 3. | NCT03728426 | A Phase 2 Study of Letemovir Treatment for Patients Experiencing Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infection or Disease With Concurrent Organ Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. 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 Letemovir (LET) Prophylaxis When Extended From 100 | A1 andere Population |

| 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: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03940586 | A1 andere Population |
| 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04017962 | A1 andere Population |
| 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060277 | A1 andere Population |
| 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04129398 | A5 anderer Studientyp |
| 9. | NCT04312841 | Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Patients With Hematological Malignancies Treated With Alemtuzumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. 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 | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|----------------------|
| | | [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05656599 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgr und |
|-----|-------------|--|-----------------------|
| 19. | NCT05711667 | Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05763823 | A1 andere Population |
| 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05789615 | A1 andere Population |
| 22. | NCT05914675 | Efficacy and Safety of Letermovir for Primary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection After HLA-haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05914675 | A1 andere Population |
| 23. | NCT05914701 | Efficacy and Safety of Letermovir for Secondary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection After HLA-haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06001320 | A5 anderer Studientyp |
| 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 |
|---|----------------|--|-----------------------|
| | | 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06021210 | |
| 27. | NCT06057194 | Prospective Study to Assess the Efficacy of Letermovir Prophylaxis in Preventing CMV Infection in Lung Transplant Recipients Compared to a Retrospective Cohort Treated With Standard Valganciclovir Prophylaxis for 12 Months (LETERCOR Study). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06057194 | A5 anderer Studientyp |
| 28. | NCT06066957 | Open Label Trial of Tolerability and Efficacy of Oral Letermovir for CMV Prophylaxis Among Heart and Lung Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06066957 | A5 anderer Studientyp |
| EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) | | | |
| 29. | 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. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003831-31 | A1 andere Population |
| 30. | 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001038-17 | A1 andere Population |
| 31. | 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001326-25 | A1 andere Population |
| 32. | 2020-002924-35 | Prenatal treatment of congenital cytomegalovirus infection with letermovir randomized against valganciclovir. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgr und |
|---|------------------------|--|------------------------|
| | | Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002924-35 | |
| 33. | 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013917-91 | A2 andere Intervention |
| 34. | 2022-001514-18 | Cytomegalovirus Prophylaxis with Letermovir in Heart Transplant Recipients: A Non-randomized Cohort Pilot Study. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001514-18 | A1 andere Population |
| WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) | | | |
| 35. | 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01063829 | A2 andere Intervention |
| 36. | 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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02137772 | A1 andere Population |
| 37. | 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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003831-31-SE | A1 andere Population |
| 38. | 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03728426 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|----------------------|
| | | 3728426 | |
| 39. | 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. 2022. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03930615 | A1 andere Population |
| 40. | 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 allogenic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001038-17-DE | A1 andere Population |
| 41. | 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 allogenic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001038-17-ES | A1 andere Population |
| 42. | 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 allogenic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001038-17-FR | A1 andere Population |
| 43. | 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001038-17-GB | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|-----------------------|
| 44. | 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001326-25-DE | A1 andere Population |
| 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017962 | A1 andere Population |
| 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060277 | A1 andere Population |
| 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04129398 | A5 anderer Studientyp |
| 48. | NCT04312841 | Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Patients With Hematological Malignancies Treated With Alemtuzumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732260 | A1 andere Population |
| 50. | EUCTR2020-002924-35-FR | Prenatal treatment of congenital cytomegalovirus infection with letermovir randomized against valaciclovir - CYMEVAL III. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgr und |
|-----|-------------|---|----------------------|
| | | Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002924-35-FR | |
| 51. | NCT05446571 | Prenatal Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection With Letermovir Randomized Against Valaciclovir (Step 2). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05626530 | A1 andere Population |
| 57. | NCT05656599 | Immune Reconstitution to Cytomegalovirus After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgr und |
|-----|-------------|---|-----------------------|
| | | Impact of Clinical Factors and Therapy Strategies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05656599 | |
| 58. | NCT05711667 | Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05763823 | A1 andere Population |
| 60. | NCT05789615 | Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Haploidentical Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Single-center Real-world Data in China. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05789615 | A1 andere Population |
| 61. | NCT05914675 | Efficacy and Safety of Letermovir for Primary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection After HLA-haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05914675 | A1 andere Population |
| 62. | NCT05914701 | Efficacy and Safety of Letermovir for Secondary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection After HLA-haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06001320 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|------------------------|
| 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: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. 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: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224721 | A1 andere Population |
| 67. | JPRN-jRCT2080224932 | No title available. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224932 | A5 anderer Studientyp |
| 68. | JPRN-jRCT2080225146 | No title available. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.10.2023]. 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 4-137 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 4-137 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-8228-002

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Im Rahmen der Studie MK-8228-002 wird die Wirksamkeit bei der Verringerung des Risikos einer Cytomegalievirus (CMV)–Erkrankung bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spendern [D+] von Letermovir gegenüber Valganciclovir untersucht. Diese wird durch den Anteil der Teilnehmer mit festgestellter CMV-Erkrankung bis zur Woche 52 nach der Transplantation gemessen. Untersucht werden soll auch die Sicherheit und Verträglichkeit von Letermovir. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Die Studie MK-8228-002 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir gegenüber Valganciclovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spendern [D+]. Das Zuteilungsverhältnis ist 1:1. |
| 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"> • Dokumentierter negativer CMV-Serostatus [R-] innerhalb der 90 Tage vor Randomisierung |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Aussicht auf ein erstes Nierentransplantat von einem CMV-seropositiven Spender [D+] zum Zeitpunkt des Screenings und Erhalt des ersten Nierentransplantats von einem CMV-seropositiven Spender [D+] zum Zeitpunkt der Randomisierung • Randomisierung zwischen Tag 0 (Tag der Transplantation) bis inklusive Tag 7 nach der Transplantation • Alter \geq 18 Jahre am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung • Einwilligung während des Behandlungszeitraums und für mindestens 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation Kontrazeptiva zu verwenden sowie keine Samenspende durchzuführen (männliche Teilnehmer). Teilnehmer mit zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits schwangeren Partnerinnen werden nicht eingeschlossen. • Ausschluss einer Schwangerschaft sowie Verzicht auf Stillen • Frauen ohne Reproduktionspotenzial oder Frauen, die einwilligen während des Behandlungszeitraums, bis mindestens 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation, eine zuverlässige Methode zur Kontrazeption anzuwenden. • 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 eines Organtransplantats oder einer HSCT • Empfänger multipler Organtransplantate (auch wenn es sich um zwei Nieren desselben Spenders handelt) • Vorherige CMV-Erkrankung oder vermutete CMV-Erkrankung innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Vermutete oder bekannte Überempfindlichkeit gegen aktive oder inaktive Inhaltsstoffe von Letermovir, Valganciclovir, Ganciclovir und/oder Aciclovir • Erhalt von Dialysen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Patienten, welche innerhalb der ersten 7 Tage nach der Transplantation Dialysen erhalten haben, aber nicht zum Zeitpunkt der Randomisierung und bei welchen nicht von weiteren Dialysen ausgegangen wird, können eingeschlossen werden). • Nierenfunktion von CrCl \leq 10 ml/min nach der Transplantation zum Zeitpunkt der Randomisierung • Schwere Leberbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klasse C) zum Zeitpunkt des Screenings • Vorliegen einer moderaten Leber- (Child-Pugh Class B) UND moderaten bis schweren Niereninsuffizienz (CrCl $<$ 50 ml/min) • Unkontrollierte Infektion zum Zeitpunkt der Randomisierung • Positiver Test auf HIV-Antikörper vor der Randomisierung oder positiver Test auf HCV-Antikörper sowie nachweisbare HCV-RNA oder nachweisbares HBV-Antigen 90 Tage vor der Randomisierung • Notwendigkeit der Beatmung oder hämodynamische Instabilität am Tag der Randomisierung • Auftreten bösartiger Tumore \leq 5 Jahre bevor die Einverständniserklärung unterschrieben wurde (ausgenommen hiervon sind adäquat behandelte Basalzell- oder Plattenepithelzellkarzinome oder in situ Zervixkarzinome oder in situ Karzinome) oder zeitgleich durchgeführte Untersuchungen zur Beurteilung anderer aktiver oder vermuteter bösartiger Tumore. • 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. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Beabsichtigung Eizellen oder Sperma zu spenden, jeweils ab Einverständniserklärung bis 90 Tage nach dem letzten Tag der Studienmedikation • Vorhandensein folgender Laborwerte während des Screenings: <ul style="list-style-type: none"> ○ CMV-seropositiv ○ ANC < 1.000 Zellen/μl ○ Bilirubin total > 2,5 x ULN ○ ALT > 5 x ULN ○ AST > 5 x ULN • Erhalt 30 Tage vor der Randomisierung oder geplanter Erhalt während der Studie von folgenden anti-CMV IgG-Antikörper-Behandlungen oder anti-CMV-Medikationen: Cidovir, CMV Hyperimmunglobulin, jedweder experimenteller antiviraler Wirkstoff oder biologische Therapie, welche gegen CMV eingesetzt werden • Erhalt 7 Tage vor der Randomisierung oder geplanter Erhalt während der Studie von folgenden anti-CMV-Arzneimitteln: Letermovir, Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Aciclovir, Valacyclovir, Famciclovir (im Falle von Ganciclovir und Valganciclovir: keine vorherige Anwendung und keine zusätzliche, unverblindete Anwendung außerhalb des Studienkontextes) • Gebrauch von Drogen oder Alkoholabhängigkeit innerhalb eines Jahres vor Studienteilnahme (Ausnahmen bei nicht-exzessivem Marihuana-Gebrauch vor der Studie möglich) • Geplante oder tatsächliche Einnahme bestimmter, verbotener Medikamente • Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat oder -gerät innerhalb von 28 Tagen oder $5 \times$ der Halbwertszeit des Prüfpräparats vor der ersten Einnahme der Studienmedikation, bei monoklonalen Antikörpern gilt generell eine 150-tägige Auswaschphase als ausreichend. Auch experimentelle Kombinationstherapien von zugelassenen Arzneimitteln sind nicht erlaubt, andere nicht-interventionelle sowie beobachtende Studien sind zulässig. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Teilnahmen an dieser oder einer anderen Studie zu Letermovir • Frühere oder während der Studiendauer geplante Teilnahme an einer anderen Studie mit Verabreichung eines Impfstoffs gegen CMV oder einer Therapie gegen CMV • Nahe Verwandtschaft mit Prüfpersonal oder beteiligten Mitarbeitern des Sponsors |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Klinische Phase-III-Studie der Merck Sharp & Dohme Corporation. An 97 Studienzentren wurden Patienten randomisiert, diese befinden sich in folgenden Ländern:</p> <p>Argentinien, Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Neuseeland, Österreich, Polen, Spanien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> |
| 5 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p> | <p>Behandlungsdauer 194-201 Tage, beginnend zwischen dem Tag der Transplantation bis zu 7 Tagen nach der Transplantation bis 200 Tage nach Transplantation (Woche 28)</p> <p><u>Letermovir-Arm:</u></p> <p>Letermovir 480 mg täglich, oral verabreicht oder 240 mg täglich bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin. Zudem ein oral verabreichtes Placebo für Valganciclovir und alle 12 Stunden 400 mg oral verabreichtes Aciclovir</p> <p><u>Valganciclovir-Arm:</u></p> <p>Ein oral verabreichtes Placebo für Letermovir, 900 mg Valganciclovir, verabreicht als zwei 450 mg Tabletten und zusätzlich ein Placebo für Aciclovir</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>Anteil an Teilnehmer:innen mit festgestellter CMV-Erkrankung definiert als CMV-Organerkrankung oder CMV-Syndrom bis Woche 52 nach Transplantation</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Teilnehmer:innen mit festgestellter CMV-Erkrankung bis Woche 28 nach der Transplantation |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten der festgestellten CMV-Erkrankung bis Woche 52 nach der Transplantation • Sicherheit und Verträglichkeit von Letermovir <p>Alle vermuteten Fälle einer CMV-Erkrankung wurden einem unabhängigen, verblindeten Entscheidungskomitee (Clinical Adjudication Committee, CAC), vorgelegt. In die Analyse gingen die Urteile des CAC ein.</p> <p>Die Sicherheit und Verträglichkeit wurde durch Bewertung der UE und die Analyse von Studienparametern wie Vitalwerten, körperlichen Untersuchungen, 12-Kanal-Elektrokardiogrammen und Standard-Labortests zur Sicherheit zu bestimmten Zeitpunkten bewertet.</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 der Annahme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 17% der Teilnehmer:innen in beiden Behandlungsarmen haben CMV Erkrankung. <p>Daraus ergibt sich eine Fallzahl von 600 Teilnehmer:innen (300 Teilnehmer:innen in den jeweiligen Behandlungsarmen).</p> <p>Die Studie hat damit eine statistische Power von 90 %.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Es werden keine Interim Analysen durchgeführt. |
| 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 Anwendung oder Nicht-Anwendung von hochzytolytischer anti-lymphozyten-Immunitherapie während der Induktionsphase |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale | Die zentrale Randomisierung mittels IVRS/IWRS stellt die Geheimhaltung der Behandlungsfolge und der Zuteilung sicher. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | |
| 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? | a) ja b) ja c) ja Eine Technik zur Doppelverblindung mit interner Verblindung wurde angewendet. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Gabe von jeweiligen Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen zu den Tabletten der Studienmedikation bzw. dem Komparator. Die Infusionslösung des Wirkstoffs sowie des Placebos wurde in blickdichten Hüllen verpackt. Ein unverblindeter Pharmazeut oder geeignetes Studienpersonal bereitete die Lösung vor. Diese Person war nicht in die Untersuchung der Patienten involviert. Verblindetes Studienpersonal war für die intravenöse Verabreichung zuständig. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <u>Primärer Endpunkt:</u> Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Erhalt oder Nicht-Erhalt einer hochzytolytischen anti- lymphozyten-Therapie Analysepopulation: FAS Imputation: Non-Completer=Failure (NC=F) <u>Sekundäre Effektivitäts-Endpunkte:</u> Erster sekundärer Endpunkt: Mantel-Haenszel- Test stratifiziert nach Erhalt oder Nicht-Erhalt einer hochzytolytischen anti-lymphozyten- Therapie Zweiter sekundärer Endpunkt: Kaplan-Meier Methode und stratifizierter Log-Rank-Test <u>Sicherheitsendpunkte:</u> Für alle Sicherheitsendpunkte wird eine deskriptive Statistik sowie ein Punktschätzer berechnet. Für die Endpunkte Gesamt UE, UE |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | 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. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <u>Präspezifizierte Subgruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (weiblich, männlich) - Abstammung (weiß, nicht-weiß) - Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe einer hochzytolytischen anti-lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion) Region (US, Ex-US) |
| 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) 601 Patient:innen Davon in den Letermovir-Arm: 301 Patient:innen Davon in den Valganciclovir-Arm: 300 Patient:innen b) Letermovir-Arm: 292 Patient:innen Valganciclovir-Arm: 297 Patient:innen c) Letermovir-Arm: 256 Patient:innen Valganciclovir-Arm: 266 Patient:innen |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <ul style="list-style-type: none"> • Der häufigste Grund für den Abbruch der Studie nach Randomisierung waren UE (4,3 % der Patient:innen im Letermovir-Arm vs. 13,3 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm) • 11 Patient:innen des Valganciclovir-Arms brachen die Studie aufgrund ausbleibender Wirksamkeit ab • Bei 6 Patient:innen war Tod der Grund für den Studienabbruch (Letermovir 3 vs. Valganciclovir 3) • 4 Patient:innen brachen die Studie aus Gründen, welche mit der COVID-19-Pandemie zusammenhingen, ab (davon 1 Todesfall) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-----------------------------|--|--|
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | First patient first visit: 16. April 2018 Last patient last visit: 05. April 2022 |
| 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.

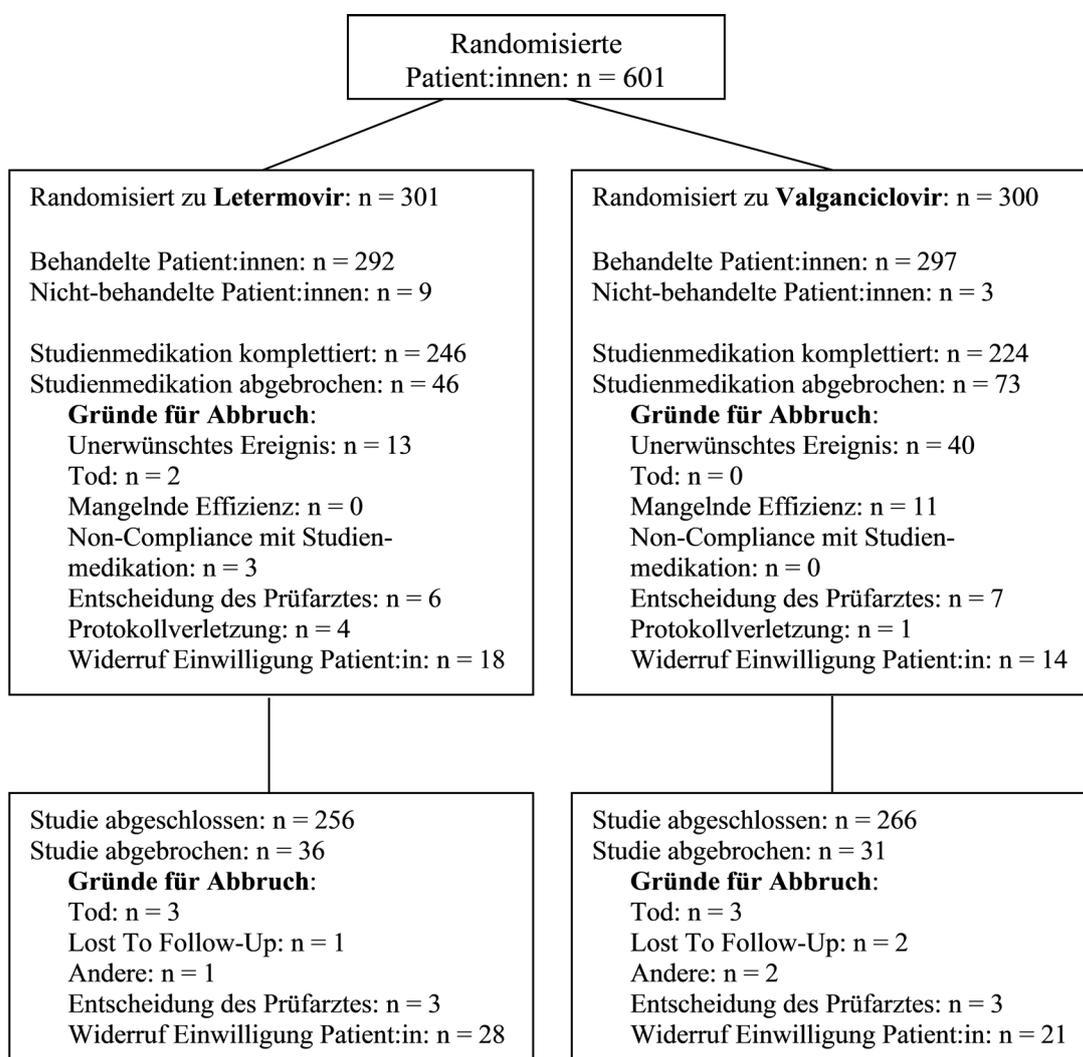


Abbildung 15: Flow-Chart der Studie MK-8228-002

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 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-8228-002

Studie: **MK-8228-002**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|-----------------|
| 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- P002MK8228 | CSR MK-8228-002 |
| Report Date: 03. October 2022 Revised Report Date: not applicable | |
| | |

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, aktiv-kontrollierte Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, aktiv-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 neinAngaben 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-8228-002 wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Die Patient:innen wurden stratifiziert nach Studienzentrum und Risiko für eine CMV-Reaktivierung randomisiert. 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: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, aktiv-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 Gesamtmortalität der Studie MK-8228-002 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: CMV-Erkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, aktiv-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 CMV-Erkrankung der Studie MK-8228-002 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: Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, aktiv-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 für den Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats der Studie MK-8228-002 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: Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, aktiv-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 Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) der Studie MK-8228-002 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**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, aktiv-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 der Studie MK-8228-002 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-Erkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, aktiv-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-Erkrankung der Studie MK-8228-002 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: Opportunistische Infektionen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, aktiv-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 Opportunistische Infektionen der Studie MK-8228-002 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: Gabe von G-CSF**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, aktiv-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 Gabe von G-CSF der Studie MK-8228-002 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: Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, aktiv-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 Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS der Studie MK-8228-002 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 anhand des SF-36v2**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, aktiv-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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 der Studie MK-8228-002 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: Nebenwirkungen (Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT, von besonderem Interesse)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, aktiv-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 Nebenwirkungen der Studie MK-8228-002 wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *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.