

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende letermovir som mulig standardbehandling til forebyggelse af cytomegalovirus-reakivering hos recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Handelsnavn	PREVYMIS
Generisk navn	Letermovir
Firma	MSD Danmark ApS
ATC-kode	J05AX18
Virkningsmekanisme	Letermovir hæmmer cytomegalovirus (CMV) DNA-terminase-komplekset, der kræves til spaltning og pakning af virus-DNA, hvorved viral replikation hæmmes.
Administration/dosis	Letermovir er tilgængelig som 240 mg og 480 mg tabletter til oralt brug og som 240 mg og 480 mg infusionsvæsker til intravenøs infusion. Den anbefalede dosis af letermovir er 480 mg én gang dagligt. Behandling kan startes så tidligt som dag 0 og op til dag 28 efter transplantation og fortsættes frem til dag 100 efter transplantation. Hvis letermovir administreres samtidigt med cyclosporin, bør doseringen af oral eller intravenøs letermovir nedsættes til 240 mg én gang dagligt.
EMA-indikation	Letermovir er indiceret til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).
Godkendelsesdato	15. august 2018
Offentliggørelsesdato	15. august 2018
Dokumentnummer	24887
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se bilag

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	5
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	5
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg.....	6
8	Bilag.....	7

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** letermovir som mulig standardbehandling til profylakse mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

Medicinrådet finder, at der er et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi og omkostningerne ved behandling med letermovir i sammenligning med dansk standardbehandling*.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er, som følger:

Hvad er den kliniske merværdi af letermovir sammenlignet med placebo til voksne cytomegalovirus (CMV)-seropositive recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)?

*Der findes på nuværende tidspunkt intet behandlingsalternativ til sammenligning.

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

CMV er et hyppigt forekommende DNA-virus. Efter infektion vil virus ligge latent, og den smittede vil oftest ikke have symptomer på infektion. Svækkes immunforsvaret kan virus reaktiveres (kaldet CMV-reakivering). Recipienter af allogen HSCT med latent infektion - også betegnet seropositive - har forhøjet risiko for CMV-reakivering. CMV-reakivering er indirekte forbundet med øget risiko for komplikationer i form af bakterielle eller virale infektioner, graft-versus-host sygdom og afstødning efter stamcelletransplantation. Retrospektive studier har påvist en sammenhæng mellem CMV-viræmi og øget dødelighed efter HSCT.

Omkring 60 % af danske voksne HSCT-patienter er seropositive. Det estimeres, at 120-150 voksne patienter årligt undergår allogen HSCT, og derfor er 70-90 HSCT-patienter kandidater til forebyggende behandling med letermovir årligt. På nuværende tidspunkt viser omkring 70 % af seropositive HSCT-patienter tegn på CMV-reakivering efter HSCT.

Letermovir er det første lægemiddel til profylaksebehandling mod CMV-reakivering efter HSCT. Nuværende behandling lægger vægt på tidlig diagnostik og behandling af CMV-reakivering hos patienter, der vurderes at være i risiko for at udvikle CMV-sygdom. Ved detektion af CMV-viræmi igangsættes præemptiv behandling (PET) med antivirale lægemidler for at forebygge udvikling af CMV-sygdom. PET forebygger effektivt udvikling af CMV-reakivering til CMV-sygdom, men behandlingen er forbundet med toksicitet, hvorfor disse lægemidler ikke anvendes profylaktisk mod CMV-reakivering efter HSCT.

Yderligere baggrundsinformation findes i "Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af letermovir til forebyggelse af cytomegalovirus-reakivering hos recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation" (bilag 4).

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning vedrørende letermovir fra MSD Danmark ApS den 19. januar 2018 og den endelige ansøgning (bilag 5) den 8. juni 2018.

Fagudvalgets vurdering af klinisk merværdi blev godkendt af Medicinrådet den 28. juni 2018. Medicinrådet har gennemført vurderingen af letermovir på 10 uger.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at letermovir til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogene hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet er lav.

4 Høring

Ansøger har den 28. juni 2018 indsendt et høringssvar, som ikke gav anledning til en ændring af Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Omkostningerne ved at behandle med letermovir anses for rimelige i forhold til den kliniske merværdi, lægemidlet tilbyder.

Behandling med letermovir er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med dansk standardbehandling. Meromkostningerne skyldes primært prisen på letermovir. Hospitalsomkostninger og patientomkostninger har alle overordnet lille betydning for resultatet.

Alle lægemiddelpriser i Amgros' afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har indgået en aftale med MSD Danmark om indkøb af letermovir til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på denne aftalepris.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Jan Maxwell Nørgaard <i>Overlæge, dr.med., ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Marianne Tang Severinsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen <i>Funktionsledende overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch <i>Afdelingslæge, dr.med., forskningsgruppeleder</i>	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Robert Møller Nørby <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Ditte Marie Brix (projekt- og metodeansvarlig), Thomas Linemann (sundhedsvidenskabelig konsulent), Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker), Ilse Linde (fagudvalgs koordinator), Annemette Anker Nielsen (teamleder) og Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af letermovir til forebyggelse af cytomegalovirus-reakivering hos recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af letermovir til forebyggelse af cytomegalovirus-reakivering hos recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling til Medicinrådet om vurdering af Letermovir (Prevymis) til mulig standardbehandling af patienter med profylaksebehandling mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger sammenholdt med den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	01-08-2018
Firma	MSD
Lægemiddel	Letermovir (Prevymis)
Indikation	Letermovir (Prevymis) er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af voksne patienter med profylaksebehandling mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

Amgros' indstilling

- Det indstilles, at Letermovir (Prevymis) **anbefales** som mulig standardbehandling af patienter med profylaksebehandling mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at Letermovir (Prevymis) som mulig standardbehandling af patienter med profylaksebehandling mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) har **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med SOC.

Behandling med Letermovir (Prevymis) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med SOC. Amgros vurderer at meromkostningerne er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi.

Amgros har indgået en aftale med MSD om indkøb af Letermovir (Prevymis) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen.

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' indstilling

Intervention	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Indstilling som mulig standardbehandling
Letermovir (Prevymis)	SOC	Vigtig klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Den forhandlede aftalepris på Letermovir (Prevymis) påvirker nedenstående resultater. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på AIP, er forskellen på behandlingsomkostningerne mindre, end de er i analyserne, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra afrapporteringen på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyser og resultater henvises til afrapporteringen.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med Letermovir (Prevymis) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC.

Tabel 2: Estimerede inkrementelle omkostninger pr. patient, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, pr patient.
Letermovir (Prevymis)	SOC	206.175 DKK

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på Letermovir (Prevymis).

Budgetkonsekvenser

Ansøgers model estimerer at 70-90 patienter vil være kandidater til behandling med Letermovir (Prevymis) pr. år med udgangspunkt i Medicinrådets protokol.

Ansøger antager, at 50 % af den samlede population behandles med Letermovir (Prevymis), hvis Letermovir (Prevymis) anbefales som mulig standardbehandling. Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med Letermovir (Prevymis), hvis Letermovir (Prevymis) ikke anbefales som mulig standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator.

Amgros vurderer budgetkonsekvenserne for at behandle med Letermovir (Prevymis) til at være 8,3 – 16,6 mio. kr. pr. år afhængig af markedsoptag (50-100%).

Kontraktforhold

Amgros har indgået en rammeaftale med Leverandøren om en rabat på Letermovir (Prevymis).

LETERMOVIR (PREVYMIS)

PROFYLAKSE MOD CMV-REAKTIVERING OG -SYGDOM
HOS VOKSNE CMV-SEROPOSITIVE HSCT RECIPIENTER

Opsummering

Baggrund

Letermovir (Prevymis) er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af voksne patienter med profylaksebehandling mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). MSD er markedsføringstilladelsesindehaver. Medicinrådets fagudvalg estimerer at omkring 70-90 patienter kandiderer til letermovir (Prevymis) behandling(1).

Analyse

Analysen estimerer de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af letermovir (Prevymis) som mulig standardbehandling til patienter med profylaksebehandling mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). I analyserne sammenlignes behandling med letermovir (Prevymis) med behandling med preemtiv behandling (PET), tilsvarende nuværende standardbehandling (SOC).

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP på letermovir (Prevymis) og SOC.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med letermovir (Prevymis) er 206.175 kr. højere end de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med SOC.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af letermovir (Prevymis) som standardbehandling vil være ca. 8,3 - 16,6 millioner kr. per år sammenlignet med SOC.

Konklusion

Behandling med letermovir (Prevymis) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med SOC-behandling. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for letermovir (Prevymis). Hospitalsomkostninger og patientomkostninger har alle overordnet lille betydning for resultatet.

Analysens resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af letermovir (Prevymis). Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter på AIP.

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling med profylakse mod cytomegalovirus reaktivering hos HSCT-recipienter	5
1.4 Tidshorisont	6
2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
2.2 Følsomhedsanalyser	10
3 Resultater	11
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11
3.2 Amgros' hovedanalyse	11
4 Budgetkonsekvenser	12
4.1 Ansøgers estimer	12
4.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	12
5 Diskussion	13
Referencer	14

Ansøgning

Lægemiddelfirma:	MSD
Handelsnavn:	Prevymis
Generisk navn:	Letermovir
Indikation:	PREVYMIS er indiceret til profylakse mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).
ATC-kode:	J05AX18

Proces

Ansøgning modtaget hos Amgros:	08-05-2018
Endelig rapport færdig:	20-07-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	73 dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asger Lindvig

Priser

Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.

Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).

1. BAGGRUND

MSD er markedsføringstilladelsesindehaver af letermovir (Prevymis) og har indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af letermovir (Prevymis) som mulig standardbehandling til profylakse mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) på danske hospitaler. Medicinrådet har endeligt modtaget ansøgningen den 08. juni 2018. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, MSD har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med profylaksebehandling mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af letermovir (Prevymis) som mulig standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med letermovir (Prevymis) med behandling med placebo plus herpes-profylakse med valaciclovir samt preemtiv behandling (PET) efter indikation, herefter omtalt som standard of care (SOC).

1.2 Patientpopulation

Cytomegalovirus (CMV) er et hyppigt forekommende DNA-virus, som ofte ligger latent uden symptomer på infektion. Svækkes immunforsvaret reaktiveres virus (kaldet CMV-reakivering). Recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) med latent infektion - også betegnet seropositive - har forhøjet risiko for CMV-reakivering. Omkring 60 % af danske voksne HSCT-patienter er seropositive. Det estimeres, at 120-150 voksne årligt undergår allogen HSCT [1]. Det kan heraf udledes, at 70-90 HSCT-patienter vil være kandidater til forebyggende behandling med letermovir årligt. På nuværende tidspunkt viser omkring 70 % af disse seropositive HSCT-patienter tegn på CMV-reakivering efter transplantation. CMV-reakivering forløber oftest uden symptomer (CMV-viræmi uden kliniske tegn til virussygdom), men udvikler sig i nogle tilfælde til egentlig CMV-sygdom (CMV-viræmi og samtidig kliniske tegn til CMV-virussygdom), der kan give alvorlige kliniske symptomer fra de organer, der påvirkes. Med effektiv preemtiv behandling (PET) udvikler under 5 % af HSCT-patienter CMV-sygdom efter allogen HSCT. CMV-sygdom er forbundet med høj mortalitet, særligt ved udvikling af CMV-lungebetændelse.(1)

1.3 Behandling med profylakse mod cytomegalovirus reaktivering hos HSCT-recipienter

Behandling med letermovir (Prevymis)

Indikation

Letermovir (Prevymis) er indiceret profylakse mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).(2)

Virkningsmekanisme

Letermovir (Prevymis) hæmmer CMV-DNA-terminase-komplekset, der kræves til spaltning og pakning af virus-DNA. Letermovir påvirker dannelsen af genomer med reel enhedslængde og interfererer med modning af virioner.(2)

Dosering

Letermovir (Prevymis) administreres enten oralt eller intravenøs infusion. Den anbefalede dosis er 480 mg én gang dagligt. Letermovir (Prevymis) er tilgængelig som 240 og 480 mg tabletter og som 240 mg infusionsvæske. Behandlingen kan startes mellem dag 0-28 efter transplantation og fortsættes frem til dag 100 efter transplantation. Letermovir (Prevymis) administreres plus herpes-profylakse med valaciclovir (900 mg peroralt to gang dagligt) samt PET efter indikation. Hvis Letermovir administreres samtidigt med ciclosporin, bør doseringen af oral eller intravenøs letermovir nedsættes til 240 mg en gang dagligt.(1)

Komparator

Medicinrådet har defineret placebo plus herpes-profylakse med valaciclovir (900 mg peroralt to gang dagligt) samt preemptiv behandling (PET) efter indikation, tilsvarende SOC, som relevant komparator for letermovir (Prevymis). I de tilfælde, hvor patienten ikke kan indtage peroral medicin eller har diarré, behandler man med ganciclovir (5 mg/kg iv. to gange dagligt) i stedet. Har patienten dårlig marvfunktion, behandler man med foscarnet (60 mg/kg iv. to gange dagligt)

1.4 Tidshorisont

I Medicinrådets protokol angives en tidshorisont på 48 uger, og for visse effektmål ønskes data ved 24 uger. Ansøger har indsendte analyse er baseret på 24 uger, da datakompletheden er størst efter 24 uger. Da den profylaktiske og PET-behandling rummes indenfor dag 100 efter transplantation, antages tidshorisonten på 24 uger at kunne rumme behandlingsomkostningerne.

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

2.1 Model, metode og forudsætninger

I analysen estimeres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient ved behandling med letermovir (Prevymis) sammenlignet med behandling med SOC.

2.1.1 Modelbeskrivelse

Analysen estimerer de gennemsnitlige omkostninger pr. patient, som behandles med letermovir (Prevymis) og SOC over en 24 ugers periode. Der anvendes et begrænset samfundsperspektiv i analysen, herunder direkte omkostninger afholdt på hospitalerne for behandling af profylaksebehandling mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af HSCT i form af anskaffelse og administration af lægemiddel samt indirekte omkostninger relateret til patienttransport og patienttid.

Ansøger har valgt en meget forsimplet model, som antages at kunne give et repræsentativt estimat for omkostningerne forbundet med intervention og komparator. Modellen estimerer omkostninger for en gennemsnitspatient for hver behandling. Gennemsnitspatienten sammensættes af en %-vis andel hvor CMV reaktiveres og en andel hvor CMV ikke reaktiveres. Disse andele har forskellige værdier i de to mulige behandlingsscenarier, letermovir (Prevymis) eller SOC. Ansøger antager, baseret på Marty *et al.* 2018(3), at CMV reaktiveres hos 16 % af patienterne ved letermovir (Prevymis) og hos 40 % af patienterne ved SOC. Andelen er således: reaktivering og ikke reaktivering ved letermovir (Prevymis) behandling på hhv. 16 % og 84 %, og reaktivering og ikke reaktivering ved SOC-behandling på hhv. 40 % og 60 %.

Ansøger har inkluderet mortalitet i analysen med to tilgange: den ene tilgang inkluderer mortalitet fra transplantationsdagen og den anden tilgang antager at mortalitet først kan indtræffe efter dag 100 posttransplantation.

Modellen antager at letermovir (Prevymis) behandling igangsættes dag 9 efter transplantation, svarende til median for start af behandling fra fase 3 studiet(3). Behandlingen antages at fortsætte indtil dag 100 eller indtil CMV-reakivering, som antages forekomme dag 49. Behandlingsvarigheden antages således til at være 91 dage for gruppen uden CMV-reakivering og 40 dage for gruppen med CMV-reakivering.

Modellen antager at HSCT-recipient er indlagt i 40 dage efter transplantationen. Omkostninger forbundet med indlæggelse antages at være dækket af den gældende DRG-takst for HSCT-transplantation, og yderligere omkostninger til behandling af CMV, såsom blodprøver og infusioner, takseres ud fra Rigshospitalets takstkatalog 2017 og tidsforbruget for en sygeplejerske. Ambulante besøg udover indlæggelsestiden takseres ud fra ambulante DAGS-takster.

Ressourceforbruget ved behandling af profylaksebehandling mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive HSCT-recipient er estimeret på baggrund af produktresuméet for letermovir (Prevymis), fase 3 studiet(3) og estimater fra behandlende overlæge med speciale i stamcelletransplantation.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at analyseperspektiv, tidshorisont og modeltilgang er meget forsimplet, men overordnet giver et acceptabel indtryk af omkostningerne forbundet med letermovir (Prevymis) behandling. Ansøgers tilgang til at estimere påvirkningen af mortalitet, som først inkluderer mortalitet efter dag 100, vurderer Amgros ikke at være klinisk relevant, hvorfor denne tilgang ikke inkluderes fremadrettet. Ansøgers estimater for behandlingslængde virker plausible ift. den gennemsnitlige behandlingsvarighed på 69 dage i fase 3 studiet angivet i EMAs EPAR(4).

2.1.2 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen. I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemiddelomkostninger

Alle analyser i denne ansøgning anvender AIP for letermovir (Prevymis) og SOC.

Ansøger antager at letermovir behandling administreres oralt for 74 % af patienterne og intravenøst for 26 % af patienterne, baseret på estimater fra Marty *et al.* 2018(3) og estimater fra behandlende kliniker. Omkring 50 % af patienterne forventes behandlet med ciclosporin sammen med letermovir, hvilket bevirker en reducere af letermovir-dosis til 240 mg.

Behandlingsvarigheden for letermovir (Prevymis) estimeres til 81 dage for patienter uden CMV-reakivering og 40 dage for patienter med CMV-reakivering. Ved CMV-reakivering antages patienter at skifte behandling til SOC.

SOC-behandling er et mix af forskellige behandlinger afhængig af patienternes symptomer. Omkring 50 % af patienterne forventes behandlet med valganciclovir, 10 % forventes behandlet med ganciclovir (Cymevene) pga. diarre eller manglende evne til at indtage peroral medicin, og 40 % forventes behandlet med foscarnet pga. dårlig marvfunktion. Estimater er baseret på én behandlende klinikers vurdering af nuværende kliniske praksis.

De anvendte enhedspriser for hhv. letermovir og SOC-behandling er angivet i tabellerne nedenfor.

Tabel 1: Lægemiddelpriser Letermovir behandling, AIP, 17-07-2018

Behandlingsregime	Styrke	Pakning	Pris pr. pakning, kr.
Letermovir (Prevymis)	240 mg	28 stk. tabletter	35.497,79
	420 mg	28 stk. tabletter	70.995,57
	240 mg	Konc. til infusion	1.392,82
Ciclosporin	100 mg	50 stk. kapsler	1.405,29

Tabel 2: Lægemiddelpriser SOC-behandling, AIP, 17-07-2018

Behandlingsregime	Styrke	Pakning	Pris pr. pakning, kr.
Valganciclovir	450 mg	60 stk. tabletter	1.335,00
Ganciclovir (Cymevene)	500 mg	5 hætteglas	781,55
Foscarnet	24 mg/ml	10x250 ml	14.280,00

Dosering

Ansøger anvender i modellen dosis som beskrevet i respektive produktresumeeer.

Prevymis behandling antages at blive initieret dag 9 og fortsættes indtil dag 100 for patienter uden CMV-reakivering. For patienter med CMV-reakivering forsættes behandlingen indtil dag 49, hvorefter patienterne skifter PET/SOC-behandling.

SOC-behandling initieres ved CMV-reakivering, og ansøger antager at behandlingsvarigheden for SOC-behandling er 50 dage baseret på Region Hovedstadens behandlingsvejledning, som anbefaler at behandlingen minimum varer 3 uger og/eller indtil dag 100.

Tabel 3: Dosering

Lægemiddel	Dosis	Dosis pr. administration	Frekvens
Letermovir (Prevymis)	480/240 mg	480/240 mg	Dagligt
Ciclosporin	1000 mg	1000 mg	Dagligt

Valganciclovir	1.800 mg	900 mg	To gange dagligt
Ganciclovir (Cymevene)	5 mg/kg	350 mg*	To gange dagligt
Foscarnet	60 mg/kg**	4.200 mg*	To gange dagligt

*Under antagelse at gennemsnitsvægt er 70,0 kg.

** https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/finsen/haematologisk-klinik/for-fagfolk/Documents/Dokumenter%20til%20allogen%20knoglemarvstransplantation/CMV_tidlig_premeptiv_behandling_af_CMVinfektion.pdf

Amgros' vurdering

Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SmPC'er. Ansøgers antagelser omkring gennemsnitsvarighed af SOC-behandling på 50 dage, som er udregnet på basis 21 og 79 dage, virker ikke-plausibel, da ansøger i modellen antager at CMV-reakivering indtræffer dag 49. Sammenholdt med Region Hovedstadens behandlingsvejledning, som anbefaler at behandlingen minimum varer 3 uger og/eller indtil dag 100, vurderer Amgros derfor at et mere plausibelt estimat er 36 dage, som er et gennemsnit af 21 og 51 dages behandling, hvorfor Amgros justerer analysen med dette estimat.

Ansøger antager at Foscarnet behandling er forbundet med en daglig omkostning på 238 kr. baseret på et amerikansk prisestimat. Et amerikansk prisestimat er anvendt da ansøger ikke har kunnet fremskaffe et dansk estimat. Amgros har fremskaffet prisen på Foscarnet og anvendt Rigshospitalets instruks for PET-behandling foreskrevne dosering til at udregne den daglige omkostning, som resulterer i 1999 kr. Amgros retter derfor ansøgers estimat i den fremadrettet analyse.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med hospitalskontakt, bivirkninger og komplikationer. Hospitalsomkostninger forbundet med hospitalsbesøg består af ambulante besøg, da ansøger antager at, HSCT-recipient er indlagt i 40 dage efter transplantation, jf. protokollen, uanset behandlingsregime. Da indlæggelsestiden estimeres til at være ens for både letermovir (Prevymis) og SOC-behandling har ansøger valgt at ikke inkludere denne omkostning. Ansøger har dog inkluderet omkostninger forbundet med blodprøver (cytomegalovirus PCR), som foretages tre gange under indlæggelsen. Hver prøve takseres med 511 kr. jf. Rigshospitalets parakliniske takster 2017. Antallet af prøver er ens for begge behandlingsregimer. Ansøger antager 9 ambulante blodprøver, som takseres ved DAGS-taksten for et ambulante besøg plus cancer tillæg, tilsvarende 1.891 kr. Antallet af blodprøver er ens uanset behandlingsregime og CMV-reaktiveringsstatus. Ansøger antager at letermovir administreres 31 gange under indlæggelse og 9 gange ambulante ved CMV-reakivering og hhv. 31 og 60 gange uden CMV-reakivering. Letermovir administration under indlæggelse antages at kræve 1,5 times sygeplejersketimeløn til forberedelse og infusionstid. En sygeplejerske time takseres i modellen til 523 kr. pr. time. Ved CMV-reakivering antages at PET/SOC-behandling foretages ambulante 36 gange, uanset behandlingsregime. Nedenstående tabel illustrerer ansøgers inkluderede ressourcetræk.

Tabel 4: Hospitalsrelaterede ressourcetræk

	Letermovir (Prevymis)		SOC	
	Med CMV-reakivering	Uden CMV-reakivering	Med CMV-reakivering	Uden CMV-reakivering
Blodprøver, under indlæggelse	3	3	3	3
Blodprøver, ambulante	9	9	9	9
Infusioner letermovir, under indlæggelse	31	31	-	-
Infusioner letermovir, ambulante	9	60	-	-

Infusioner PET, ambulant	36	0	36	0
--------------------------	----	---	----	---

Ansøger har udelukkende inkluderet omkostninger forbundet med CMV-reakivering, da letermovir (Prevymis) behandling jf. SmPC er forbundet med bivirkningerne diarré, opkast og svimmelhed, hvis håndtering ansøger antager ikke trækker hospitalsressourcer.

Ansøger antager, på basis af estimat fra én behandlende kliniker, at de betydende bivirkninger ved CMV-reakivering er lungebetændelse, tarmbetændelse, nethindebetændelse, virale infektioner, graft-versus-host-sygdom, afstødning af stamceller og død.

Tabel 5: Ansøgers bivirkningsfrekvens for CMV-reakivering.

Bivirkning	Risiko	Reference
Lungebetændelse grundet CMV-reakivering	3%	Ekspert input
Død grundet lungebetændelse	0,5%	Marty <i>et al.</i> 2018(3)
Tarmbetændelse grundet CMV-reakivering	3%	Ekspert input
Nethindebetændelse	1%	Antagelse
Virale infektioner	2%	Ekspert input
Graft-versus-host sygdom	39%	Marty <i>et al.</i> 2018(3)
Afstødning af stamcelletransplantation	4%	Ekspert input
Død grundet CMV-viræmi, nuværende behandling	15,9%	SmPC
Død grundet CMV-viræmi, letermovir	10,2%	SmPC

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at ansøgers tilgang giver et nogenlunde retvisende billede af hospitalsomkostningerne, dog er størstedelen af estimaterne for ressourcetrækket forbundet med høj usikkerhed, da disse er baseret på antagelser omkring start af behandling, indlæggelsesvarighed og besøgsfrekvens, som oftest kun er baseret på én klinikers estimater. Dog, anerkender Amgros at der ikke foreligger solid evidens for mange af antagelserne. Ansøgers model inkluderer mortalitetsrater grundet CMV-viræmi med reference til letermovir (Prevymis) SmPC(2), disse estimater kan dog ikke genfindes i angivne kilde. Det er ikke acceptabelt at inkludere estimater uden underbyggende kilder, hvorfor Amgros fjerner estimaterne fra analysen. Overordnet har ændringen dog begrænset betydning på det endelige resultat.

Patientomkostninger

Ansøger antager at alle infusioner tager 1 time jf. SmPC'erne, og alle blodprøver 30 minutter. Ansøger antager en transporttid på 1,5 time pr. besøg inkl. ventetid. Dette tillægges tidsforbruget til selve infusionen. Til at beregne den monetære værdi af patientens tidsforbrug har ansøger anvendt AMGROS værdisætning af enhedsomkostninger. Værdien af tiden brugt på behandling er sat til 182,72 kr. pr. time, mens omkostningerne for patienten til transport til og fra hospitalet er sat til 100 kr. pr. ambulant besøg. Ansøger har kun inkluderet kontrolbesøg og blodprøver som foretages ambulant.

Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt de foreliggende retningslinjer for estimering af patientomkostninger. Overordnet har patientomkostningerne en meget lille betydning for det samlede resultat.

Amgros accepterer de valgte estimater.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har inkluderet følsomhedsanalyser for et scenarie hvor letermovir (Prevymis) behandling initieres dag 0 eller 21 i stedet for dag 9, som anvendes i hovedanalysen. i tillæg til hovedanalysen.

Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser

Ansøgers følsomhedsanalyse for initiering af letermovir (Prevymis) dag 0 fremfor dag 9, virker særdeles relevant, men ansøgers scenarie hvor behandlingen initieres dag 21 virker ikke klinisk sandsynlig, hvorfor kun analysen med dag 0 præsenteres.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Som tidligere har Amgros flere justeringer til ansøgers indsendte model, hvorfor de fremadrettede resultater er baseret på Amgros' justerede model.

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Amgros ændringer ift. ansøgers analyse:

- *Behandlingsvarighed af SOC/PET-behandling ændret fra 50 til 36 dage.*
- *Pris på Foscarnet behandling ændret fra 320 kr. til 1.999 kr.*
- *Mortalitet grundet CMV-reaktivering er ekskluderet.*
- *Initiering af letermovir (Prevymis) dag 0 fremfor dag 9.*

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med letermovir (Prevymis) sammenlignet med SOC-behandling er på 206.175 kr. Meromkostninger er et vægtet gennemsnit af patienter med og uden CMV-reaktivering.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Table 6: Resultat af Amgros' analyse, gns. omkostninger pr. patient, kr., AIP.

Omkostningselement	Letermovir (Prevymis)	SOC	Inkrementel omkostning
Lægemedielomkostninger	204.686	3.584	181.347
Hospitalsomkostninger	59.250	52.297	5.148
Patientomkostninger	13.445	15.326	-1.881
Totale omkostninger	277.382	71.207	206.175

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Letermovir (Prevymis) er forbundet med betydelige behandlingsomkostninger ift. SOC-behandling. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger forbundet med letermovir (Prevymis).

3.2.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøgers følsomhedsanalyse for initiering af letermovir (Prevymis) dag 0 fremfor dag 9 resulterer i at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med letermovir (Prevymis) sammenlignet med SOC-behandling stiger fra 184.603 kr. til 206.175 kr.

Table 6: Resultat af ansøgers følsomhedsanalyse, gns. omkostninger pr. patient, kr., AIP.

Omkostningselement	Letermovir (Prevymis)	SOC	Inkrementel omkostning
Lægemedielomkostninger	204.686	3.584	201.102
Hospitalsomkostninger	59.250	52.297	6.954
Patientomkostninger	13.445	15.326	-1.881

Totale omkostninger	277.382	71.207	206.175

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger antager at 80 patienter kvalificerer til behandling med letermovir (Prevymis) jf. estimatet fra Medicinrådets protokol(1). Markedsandelen estimeres til 50 % hvis letermovir (Prevymis) anbefales til standardbehandling, og 0 % hvis letermovir (Prevymis) ikke anbefales til standardbehandling.

Tabel 7: ansøgers estimat af antal patienter per år

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Letermovir (Prevymis)	40	Letermovir (Prevymis)	0
SOC	40	SOC	80
Total	80	Total	80

4.1.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der illustrerer de økonomiske konsekvenser ved at ændre antagelsen om initiering af letermovir (Prevymis) dag 0 fremfor dag 9.

Alle andre antagelser fra hovedanalysen fastholdes.

Amgros' vurdering af estimeret patientantal og valgte følsomhedsanalyser

Amgros vurderer, at de estimerede patientantal er rimelige

Amgros vurderer ligeledes, at antagelsen om markedsoptag virker plausibel, men vurderer at markedsoptaget bør belyses med højere markedsoptag, hvorfor Amgros udarbejder analyser for 75 og 100%.

4.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Ansøgers estimater anvender estimaterne for meromkostningsanalysen og ansøgers antagelser for budgetkonsekvensanalysen.

4.2.1 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder.

Tabel 8: Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr.

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Letermovir (Prevymis)	10,6	Letermovir (Prevymis)	0
SOC	2,2	SOC	4,5
Total	12,8	Total	4,5

Sammenlignet med SOC estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med letermovir (Prevymis) til at være ca. 8,3 millioner kr. per år.

Tabel 9: Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr.

Budgetkonsekvenser	
Anbefales	12,8
Anbefales ikke	4,5
Total	8,3

4.2.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der illustrerer de økonomiske konsekvenser ved at ændre antagelsen om initiering af letermovir (Prevymis) dag 0 fremfor dag 9. Ændring af tidspunktet for initiering til dag 0 resulterer i budgetkonsekvenser på 8,3 mio. kr.

Tabel 10: Ansøgers følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne pr. år, mio. kr.

Følsomhedsanalyse	Budgetkonsekvens pr. år, mio. kr.
Ansøgers hovedanalyse	7,4
Initiering dag 0	8,3

4.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse på baggrund af ansøgers estimater for usikkerheden i markedsoptaget baseret på ansøgers følsomhedsanalyse antagelse omkring behandlingsinitiering dag 0. Ændring af antagelsen omkring markedsoptaget til 75 % og 100 % resulterer i budgetkonsekvenser på hhv. 12,5 og 16,6 mio. kr.

Tabel 11: Amgros' følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne, pr. år, mio. kr.

Følsomhedsanalyser	Budgetkonsekvens pr. år, mio. kr.
Amgros' grundscenario	8,3
75 % markedsandel	12,5
100 % markedsandel	16,6

5 DISKUSSION

Behandling med letermovir (Prevymis) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med SOC-behandling. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for letermovir (Prevymis). Hospitalsomkostninger og patientomkostninger har alle overordnet lille betydning for resultatet.

Den anvendte model har visse begrænsninger og er generelt en forsimpning af virkeligheden.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af letermovir til forebyggelse af cytomegalovirus-reakivering hos recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation. 2018;1–13. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/8700/protokol-letermovir-cytomegalovirus-10.pdf>
2. EMA - European Medicines Agency. Bilag i produktresumé Prevymis. 2017;1–39. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
3. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;NEJMoa1706640. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1706640>
4. EMA - European Medicines Agency. Assessment report. Reproduction [Internet]. 2012;44(December 2011). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004536/WC500241680.pdf

Medicinerådet

Ditte Marie Brix
dmb@medicinraadet.dk
medicinraadet@medicinraadet

København, den 28. juni 2018

Kære Ditte Marie Brix

Høringssvar fra MSD Danmark vedrørende vurdering af den kliniske merværdi for letermovir

MSD Danmark takker for muligheden for at komme med bemærkninger til udkast til vurderingsrapport for letermovir til forebyggelse af cytomegalovirus-reakivering hos recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

En hurtig patientadgang til ny behandling har højeste prioritet for MSD Danmark og vi ser ikke anledning til at der skal ændres i Medicinerådets vurdering af klinisk merværdi for letermovir til forebyggelse af cytomegalovirus-reakivering hos recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Vurderingen afspejler den metodebeskrivelse der er vedtaget for arbejdet i Medicinerådet, og sekretariatet har undervejs i processen været meget professionelt og tilgængeligt.

MSD Danmark vil gerne benytte denne lejlighed til at takke for samarbejdet.

Med venlig hilsen

Simon Leth
Chef for sundhedsøkonomi

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af letermovir til forebyggelse af cytomegalovirus-reakivering hos recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at letermovir til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Handelsnavn	PREVYMIS
Generisk navn	Letermovir
Firma	MSD Danmark ApS
ATC-kode	J05AX18
Virkningsmekanisme	Letermovir hæmmer cytomegalovirus (CMV) DNA-terminase-komplekset, der kræves til spaltning og pakning af virus-DNA, hvorved viral replikation hæmmes.
Administration/dosis	Letermovir er tilgængelig som 240 mg og 480 mg tabletter til oralt brug og som 240 mg og 480 mg infusionsvæsker til intravenøs infusion. Den anbefalede dosis af letermovir er 480 mg én gang dagligt. Behandling kan startes så tidligt som dag 0 og op til dag 28 efter transplantation og fortsættes frem til dag 100 efter transplantation. Hvis letermovir administreres samtidigt med cyclosporin, bør doseringen af oral eller intravenøs letermovir nedsættes til 240 mg én gang dagligt.
EMA-indikation	Letermovir er indiceret til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).
Godkendelsesdato	28. juni 2018
Offentliggørelsesdato	28. juni 2018
Dokumentnummer	21625
Versionsnummer	1.0

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1

Definition af klinisk merværdi:

Medicinerådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinerådet:

Medicinerådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinerådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

AE:	Uønskede hændelser (<i>adverse events</i>)
CI:	Konfidensinterval (<i>confidence interval</i>)
CMV:	Cytomegalovirus
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
FAS:	<i>Full Set Analysis</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
HSCT:	Hæmatopoietisk stamcelletransplantation
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
PET:	Præemptiv behandling (<i>preemptive therapy</i>)
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlige uønskede hændelser (<i>serious adverse events</i>)
SD:	Standardafvigelse (<i>standard deviation</i>)

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling	8
6	Klinisk merværdi	8
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål	8
6.1.1	Gennemgang af studier	8
6.1.2	Resultater og vurdering	10
6.1.3	Evidensens kvalitet	15
6.1.4	Konklusion	15
7	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	16
8	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	16
9	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	16
10	Referencer	16
11	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	18
12	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	19
12.1	Cochrane Risk of Bias.....	19
12.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af letermovir.....	20

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af letermovir til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til gældende standardbehandling (placebo).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om letermovir anbefales som mulig standardbehandling.

Vurderingsrapporten beror på den endelige ansøgning fra ansøgende virksomhed MSD Danmark ApS.

2 Baggrund

CMV-reakivering og -sygdom

Cytomegalovirus (CMV) er et hyppigt forekommende DNA-virus. Efter infektion vil virus ligge latent i de hvide blodlegemer, og den smittede vil ikke vise tegn eller symptomer på infektion. Hvis immunforsvaret svækkes, kan virus reaktiveres (kaldet CMV-reakivering). Recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) med latent infektion - også betegnet seropositive - har forhøjet risiko for CMV-reakivering. Omkring 60 % af danske voksne HSCT-patienter er seropositive. Det estimeres, at 120-150 voksne patienter årligt undergår allogen HSCT [1]. Det kan heraf udledes, at 70-90 HSCT-patienter vil være kandidater til forebyggende behandling med letermovir årligt. På nuværende tidspunkt viser omkring 70 % af seropositive HSCT-patienter tegn på CMV-reakivering efter transplantation [1].

CMV-reakivering forløber oftest uden symptomer (CMV-viræmi uden kliniske tegn til virussygdom), men udvikler sig i nogle tilfælde til egentlig CMV-sygdom (CMV-viræmi og samtidige kliniske tegn til CMV-virussygdom), der kan give alvorlige kliniske symptomer fra de organer, der påvirkes. Med effektiv præemptiv behandling (PET) udvikler under 5 % af HSCT-patienter CMV-sygdom efter allogen HSCT [2-5]. CMV-sygdom er dog forbundet med høj mortalitet, særligt ved udvikling af CMV-lungebetændelse. Den hyppigst forekommende manifestation af CMV-sygdom er CMV-tarmbetændelse, men andre involverede organer kan også være lunger, lever, øjets nethinde eller sjældnere det centrale nervesystem, nyrer, blære, hjertemuskulatur eller bugspytkirtel [1].

CMV-reakivering har også vist sig at være indirekte forbundet med øget risiko for komplikationer i form af bakterielle eller virale infektioner, graft-versus-host sygdom og afstødning efter stamcelletransplantation [6]. I linje hermed har retrospektive studier påvist en association mellem CMV-viræmi og øget dødelighed efter HSCT [7,8].

Nuværende behandling

Behandlingen af CMV-sygdom er vanskelig. I den nuværende behandling lægges der derfor vægt på tidlig diagnostik og behandling af CMV-reakivering hos patienter, der vurderes at være i risiko for at udvikle CMV-sygdom [1].

I Danmark behandles patienter, der skal undergå stamcelletransplantation, profylaktisk mod infektion/reaktivering af CMV, herpes simplex-virus og herpes zoster-virus med valaciclovir. Der gives 500 mg 2 gange dagligt fra HSCT-konditionering startes, og minimum så længe immunsupprimerende behandling gives [1].

Omkring 20-30 % af alle CMV-inficerede HSCT-patienter vil udvikle CMV-sygdom, medmindre infektionen behandles præemptivt, så snart virus er påvist [1,9]. Stamcelletransplanterede patienter, som vurderes at være i risiko for CMV-reaktivering, monitoreres derfor løbende. Blodprøver tages ugentligt fra dag 21 til dag 100 efter transplantation og analyseres for CMV-viræmi ved hjælp af kvantitativ PCR. Ved positiv CMV-PCR (> 300-1.000 kopier/mL, afhængig af lokal praksis) igangsættes PET med antivirale lægemidler for at forebygge udvikling af CMV-sygdom. Behandling gives i mindst 3 uger og/eller til dag 100 efter HSCT. Der behandles først med valganciclovir (900 mg, 2 gange dagligt, peroralt). I de tilfælde, hvor patienten ikke kan indtage peroral medicin eller har diarré, behandles der med ganciclovir (5 mg/kg, 2 gange dagligt, intravenøst) i stedet. Såfremt patienten har dårlig marvfunktion, behandles der med foscarnet (60 mg/kg, 2 gange dagligt, intravenøst) [1].

PET forebygger effektivt udvikling af CMV-reaktivering til CMV-sygdom. Behandling med antivirale midler er dog forbundet med toksicitet: behandling med valganciclovir og ganciclovir efter HSCT kan forårsage myelosuppression, som kan føre til infektioner og blødning, mens behandling med foscarnet efter HSCT kan føre til nefrotoksicitet [10,11]. Af denne grund anvendes disse lægemidler ikke profylaktisk mod CMV-reaktivering efter HSCT.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Letermovir er indiceret til profylakse mod CMV-reaktivering og -sygdom hos voksne (≥ 18 år) CMV-seropositive recipienter af allogen HSCT. Letermovir gives i tillæg til nuværende herpes-profylakse med valaciclovir samt PET efter indikation.

Letermovir virker ved at hæmme CMV DNA-terminase-komplekset, der kræves til spaltning og pakning af virus-DNA, hvorved viral replikation inhiberes. Da letermovir har en anden virkningsmekanisme end valganciclovir, ganciclovir og foscarnet, vil brugen af letermovir antageligt ikke resultere i udvikling af krydsresistens mod disse antivirale midler.

Letermovir er tilgængelig som 240 mg og 480 mg tabletter til oral brug og som 240 mg og 480 mg infusionsvæsker til intravenøs infusion via et perifert kateter eller en central vene ved en konstant hastighed over en time. Den anbefalede dosis af letermovir er 480 mg én gang dagligt. Behandling kan startes så tidligt som dag 0 og op til dag 28 efter transplantation og fortsættes frem til dag 100 efter transplantation. Hvis Letermovir administreres samtidigt med cyclosporin, bør doseringen af oral eller intravenøs letermovir nedsættes til 240 mg en gang dagligt.

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 9. maj 2018.

Den endelige ansøgning fra MSD Danmark ApS blev modtaget den 8. juni 2018.

Medicinrådets sekretariat har efterspurgt data for andelen af patienter, som får en eller flere uønskede hændelser grad 3-4 opgjort ved 24 uger og ved længst mulig opfølgningstid. I stedet har ansøger leveret data for andelen af patienter, som får en eller flere alvorlige uønskede hændelser (uønskede hændelser grad 3-5) ved 24 uger.

4 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning den 15. maj 2018. Ét randomiseret kontrolleret fase 3-studie (NCT02137772) [12] blev inkluderet i analysen, da det opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier og således kunne besvare det kliniske spørgsmål i protokollen. Det inkluderede kliniske forsøg fremgår af EMAs offentlige vurderingsrapport (EPAR) for letermovir.

Desuden har ansøger bidraget med data for livskvalitet, indlæggelsestid og anvendelse af I.V. antibiotika fra det inkluderede kliniske studie. Disse data er ikke tidligere publiceret, men ansøger har indvilget i, at Medicinrådet offentliggør data. Data og dataanalyse fremgår af appendiks 7.4 i ansøgers endelige ansøgning.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentligheds-kriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Medicinrådet har til brug for vurderingen i to tilfælde fundet grund til at foretage beregninger udover de beregninger, der er angivet i den endelige ansøgning:

- For effektmålet ”alvorlige uønskede hændelser” har Medicinrådet beregnet det relative effektestimat for andelen af patienter med alvorlige uønskede hændelser ved uge 24 efter HSCT.
- For effektmålet ”tid til anslag af transplantation” har Medicinrådet beregnet den absolutte effektforskel opgjort i dage.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Hvad er den kliniske merværdi af letermovir sammenlignet med placebo til voksne cytomegalovirus (CMV)-seropositive recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)?

Fagudvalget vurderer, at letermovir til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogen HSCT giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (lav evidenskvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

I et dobbeltblindet randomiseret kontrolleret fase 3-studie blev 565 CMV-seropositive stamcelletransplantationsrecipienter randomiseret 2:1 til henholdsvis letermovir eller placebo. Letermovir blev administreret oralt eller intravenøst som en daglig dosis á 480 mg. I de tilfælde, hvor letermovir blev administreret samtidig med cyclosporin, blev doseringen af letermovir reduceret til 240 mg en gang dagligt. Behandlingen blev igangsat mediant 9 dage efter HSCT og afsluttet 14 uger efter HSCT. Patienter, som udviklede klinisk signifikant CMV-reakivering, udgik af det kliniske forsøg for at overgå til PET.

De primære endepunkter i studiet var andelen af patienter med klinisk signifikant CMV-infektion (også betegnet CMV-reakivering) 24 uger efter HSCT. Klinisk signifikant CMV-infektion blev defineret som CMV-sygdom eller initiering af PET (CMV viræmi > 150 kopier/ml for højrisikopatienter og > 300 kopier/ml for lavrisikopatienter). De sekundære endepunkter indbefattede sikkerhed og klinisk signifikant CMV-infektion ved uge 14. De eksplorative endepunkter i studiet var andelen af patienter, som døde uanset årsag ved uge 14, 24 og 48 efter transplantation.

Af de 565 patienter i sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der blev eksponeret for mindst en dosis af enten letermovir eller placebo, blev 70 patienter udeladt fra analysepopulationen på grund af detekterbart CMV-DNA på første dag for behandling, hvorfor 495 patienter udgør den fulde analysepopulation (*Full Analysis Set (FAS) population*). Heraf modtog 325 letermovir og 170 placebo.

Patienterne blev evalueret ugentligt frem til uge 14, hver anden uge frem til uge 24 og herefter hver anden måned frem til uge 48. Den primære tilgang til håndtering af manglende data var *Non-Completer = Failure*, hvor *Non-Completers* henviser til patienter, der ophørte før studiets afslutning.

Effektivitetsanalyser blev udført på data fra FAS-populationen. EPAR'en indeholder opdateret data for overlevelse, hvorfor dette er anvendt i vurderingen. Alvorlige uønskede hændelser og tid til transplantation blev analyseret i sikkerhedspopulationen. Livskvalitetsdata blev analyseret for de patienter (267), hvor data var tilgængelig.

Population

De primære baselinekarakteristika for patienterne i det inkluderede studie er anført i tabel 2. Fagudvalget vurderer, at der ikke er betydende forskelle i patienternes baselinekarakteristika i de to studiearme.

Fagudvalget vurderer ligeledes, at der er god overensstemmelse mellem studiepopulationen og den danske population, som skal behandles.

Tabel 2. Baselinekarakteristika for patienter i det inkluderede studie

	Letermovir (N = 373)	Placebo (N = 192)
Alder - Median, år (interval)	53 (18-75)	54 (19-78)
Køn – Nr. (%)		
Mænd	211 (56,6)	116 (60,4)
Kvinder	162 (43,4)	76 (39,6)
Race – Nr. (%)		
Kaukasisk	301 (80,7)	162 (84,4)
Asiatisk	40 (10,7)	18 (9,4)
Anden	32 (8,6)	12 (6,2)
CMV-seropositive donor – Nr. (%)	230 (61,7)	114 (59,4)
Primær årsag til hæmatopoietisk celletransplantation – Nr. (%)		
Akut myeloid leukæmi	142 (38,1)	72 (37,5)
Myelodysplastisk syndrom	63 (16,9)	22 (11,5)
Non-Hodgkins lymfom	47 (12,6)	28 (14,6)
Akut lymfatisk leukæmi	35 (9,4)	17 (8,9)
Anden sygdom	86 (23,1)	53 (27,6)
HLA matching og donortype – Nr. (%)		
Matched ikke-relateret	138 (37,0)	78 (40,6)
Matched relateret	121 (32,4)	63 (32,8)
Mismatched relateret	63 (16,9)	24 (12,5)
Mismatched ikke-relateret	51 (13,7)	27 (14,1)
Haploidentisk relateret donor	60 (16,1)	21 (10,9)
Risiko for CMV-sygdom – Nr. (%)		
Høj risiko	121 (32,4)	54 (28,1)
Lav risiko	252 (67,6)	138 (71,9)

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Klinisk signifikant CMV-reakivering (kritisk)

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Andel patienter med klinisk signifikant CMV-reakivering 24 uger efter HSCT

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 procentpoint		- 23,5 procentpoint [-32,5; -14,6]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	RR: 0,61 [0,51; 0,74]
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved 24 uger efter HSCT ses en absolut forskel i andelen af patienter, som udvikler klinisk signifikant CMV-reakivering, mellem letermovir- og placebogruppen på -23,5 procentpoint. Dette ligger over den prædefinerede grænse for den mindste klinisk relevante forskel på 15 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 0,61 [0,51;0,74]) indplacerer letermovir i kategorien for stor merværdi jf. væsentlighedskriterierne, da konfidensintervallets øvre grænse er < 0,75.

Baseret på det tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at letermovir har **stor** klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår klinisk signifikant CMV-reakivering. Klinisk signifikant CMV-reakivering medfører altid igangsætning af anti-CMV-behandling (PET). Klinisk signifikant CMV-reakivering og PET er forbundet med øget risiko for komplikationer i form af infektioner, graft-versus-host sygdom og nedsat sandsynlighed for succesfuld transplantation. Selvom den nuværende behandling med PET effektivt forebygger udvikling af CMV-reakivering til CMV-sygdom, er der et stærkt klinisk ønske om at reducere brugen af PET, da behandling med valganciclovir og ganciclovir efter HSCT kan forårsage myelosuppression, som kan føre til infektioner og blødning, mens behandling med foscarnet efter HSCT kan føre til nefrotoksicitet. I tråd hermed er der påvist en association mellem klinisk signifikant CMV-reakivering og øget dødelighed. Fagudvalget vurderer derfor, at anvendelse af letermovir vil nedsætte morbiditet og mortalitet hos HSCT-patienter. Fagudvalget vurderer, at reduktion af klinisk signifikant CMV-reakivering og igangsætning af PET som følge heraf er det primære formål med profylaktisk behandling, hvorfor fagudvalget vil lægge størst vægt på dette effektmål i den samlede vurdering.

Overlevelse (kritisk)

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter der er i live 48 uger efter HSCT

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 procentpoint		-3,7 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	HR: 0,79 [0,55;1,14]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Ved 48 uger efter HSCT ses en absolut forskel i overlevelse mellem patienter behandlet med letermovir og placebo på -3,7 procentpoint. Dette overstiger ikke den prædefinerede grænse for den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint. Som angivet i protokollen forventer fagudvalget imidlertid ikke, at forebyggende behandling med letermovir vil nedsætte dødeligheden i denne patientgruppe betydeligt, da kun en mindre andel af de registrerede dødstilfælde vil være relateret til CMV-reakivering og/eller PET.

Den relative effektforskel (HR: 0,76 [0,55; 1,14]) indplacerer letermovir i kategorien for ingen merværdi jf. væsentlighedskriterierne, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 1,00. Fagudvalget bemærker, at der er usikkerhed omkring estimatet, hvilket afspejles i det forholdsvis brede konfidensinterval. Desuden påpeger fagudvalget, at det bør tages i betragtning, at resultatet er baseret på en eksplorativ analyse, som ikke er dimensioneret til at eftervise en klinisk effekt på overlevelse. Fagudvalget bemærker en reduceret dødelighed i studiet, som dog ikke kan eftervises med statistisk signifikans.

Baseret på det tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at letermovir har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår overlevelse.

Alvorlige uønskede hændelser (vigtig)

Ansøger har ikke haft mulighed for at levere data for andelen af patienter, som får uønskede hændelser grad 3-4 opgjort ved 24 uger, da disse ikke blev klassificeret i henhold til *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* og kun blev registreret frem til uge 16 i det inkluderede studie. I stedet har ansøger leveret data for alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events, SAE*), svarende til CTCAE grad 3-5, som blev registreret i det inkluderede studie ved uge 24. Fagudvalget vurderer ikke, at dette vil have implikationer i forhold til den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel.

Table 5. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter som får en eller flere alvorlige uønskede hændelser opgjort ved 24 uger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		- 5,0 [-13,6; 3,7]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR: 0,91 [0,78; 1,07]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, er estimeret til -5 procentpoint, hvilket indikerer, at frekvensen af alvorlige uønskede hændelser er lavere i gruppen behandlet med letermovir sammenlignet med gruppen behandlet med placebo 24 uger efter HSCT. Den absolutte effektforskel er lig den prædefinerede grænse på 5 procentpoint, hvilket angiver en mulig klinisk merværdi. Fagudvalget bemærker en klinisk betydende men ikke statistisk signifikant reduktion i alvorlige uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer, at dette afspejler en reduktion i transplantationsrelaterede hændelser, hvilket er i overensstemmelse med den påviste reduktion i klinisk signifikant CMV-reakivering.

Den relative effektforskel (RR: 0,91 [0,78; 1,07]) lever op til kriteriet for ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 1,00. Dette indikerer, at der ikke er en øget frekvens af alvorlige uønskede hændelser ved behandling med letermovir sammenlignet med placebo.

På baggrund af det tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at letermovir **ingen** klinisk merværdi har sammenlignet med placebo, hvad angår alvorlige uønskede hændelser.

Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne

Med udgangspunkt i produktresuméet for letermovir er hyppige og alvorlige bivirkninger beskrevet nedenfor [13]. Produktresuméet indeholder data fra det inkluderede kliniske studie.

Ingen meget almindelige bivirkninger (≥ 10 %) er rapporteret. Almindelige bivirkninger (1-10 %) er kvalme (7,2 %), diarré (2,4 %) og opkastning (1,9 %). Ikke almindelige bivirkninger (0,1-1 %) er overfølsomhed / allergi, mangel på appetit, dysgeusi, hovedpine, svimmelhed, mavesmerter, forhøjet ALAT og ASAT, muskelkramper, øget kreatinin, træthed og perifert ødem (på injektionsstedet). De hyppigste bivirkninger, der fører til seponering, er kvalme (1,6 %), opkastning (0,8 %) og mavesmerter (0,5 %).

Yderligere oplysninger om alvorlighed, håndtering og virkning af kendte bivirkninger er ikke rapporteret i produktresuméet.

Samlet vurderer fagudvalget, at bivirkningsprofilen for letermovir er mild og håndterbar. Lægemidlets interaktioner vurderes at være uproblematisk, da HSCT-patienter allerede monitoreres for disse.

Konklusion

Samlet vurderer fagudvalget, at letermovir har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår alvorlige uønskede hændelser.

Tid til anslag af transplantation (vigtig)

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Median tid til anslag af transplantation

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 dage		-1,4 dage
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR: 0,91 [0,76; 1,09]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Den absolutte forskel i median tid til anslag af transplantation mellem patienter behandlet med letermovir og placebo er estimeret til -1,4 dage, hvilket indikerer, at tiden til anslag af transplantation for patienter behandlet med letermovir er kortere end for patienter behandlet med placebo. Estimatet overskrider dog ikke den prædefinerede grænse på 3 dage.

Den relative effektforskel (RR: 0,91 [0,76; 1,09]) opfylder kriteriet for ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 1,00.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at letermovir **ingen** klinisk merværdi har sammenlignet med placebo, hvad angår tid til anslag af transplantation. Tid til anslag af transplantation er kritisk for patientens prognose, og fagudvalget finder det derfor positivt, at letermovir ikke har indvirkning på dette.

Livskvalitet (vigtig)

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Gennemsnitlig ændring over tid i EQ-5D index score ved 24 uger efter HSCT

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	0,08 point		0,006 [-0,061; 0,073]
Evidensens kvalitet	Lav		

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Gennemsnitlig ændring over tid i EQ-5D VAS ved 24 uger efter HSCT

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	7 point		-2.30 [-6,58; 1,97]
Evidensens kvalitet	Lav		

De absolutte forskelle i livskvalitet mellem patienter behandlet med letermovir og placebo målt med EQ-5D index score og EQ-5D VAS overstiger ikke de prædefinerede grænser på henholdsvis 0,08 point og 7 point ved 24 uger.

Data indikerer, at patienternes livskvalitet ikke påvirkes betydeligt i hverken negativ eller positiv retning ved behandling med letermovir. Patienternes livskvalitet forventes i høj grad at være dikteret af patientens sygdom og efterfølgende stamcelletransplantation, hvorfor en præventiv behandling af CMV-reakivering ikke forventes at påvirke livskvaliteten.

Samlet set vurderer fagudvalget, at letermovir tilbyder **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår livskvalitet målt med EQ-5D index score og EQ-5D VAS.

Indlæggelsestid (vigtig)

Den totale opholdslængde (*Length of stay, LOS*) inklusiv indledende indlæggelse før HSCT er ikke diskuteret i det inkluderede studie, EPAR'en eller i den supplerende analyse, som er vedlagt ansøgers endelige ansøgning. Længden af genindlæggelse drøftes imidlertid, hvorfor ansøger har leveret data for dette.

Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: **Gennemsnitlig antal indlæggelsesdage ved 24 uger efter HSCT**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	4 dage	-1,83 [-6,86; 3,21]
Evidensens kvalitet	Lav	

Den absolutte forskel i gennemsnitlig antal indlæggelsesdage mellem patienter behandlet med letermovir og placebo er estimeret til -1,83 dage, hvilket indikerer, at patienter behandlet med letermovir er indlagt i kortere tid end patienter behandlet med placebo. Estimatet overskrider dog ikke den prædefinerede grænse på 4 dage.

Samlet set vurderer fagudvalget, at letermovir tilbyder **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår indlæggelsestid.

Anvendelse af I.V. antibiotika (vigtig)

Ansøger har leveret data for de patienter, som modtog I.V. antibiotika (34), og ikke for FAS-populationen, da der er et relativt lavt behov for I.V. antibiotika i FAS-populationen. Da resultatet for den absolutte effektforskel er baseret på en subgruppe med få patienter, er det forbundet med stor usikkerhed, hvorfor data for effektmålet er beskrevet narrativt.

Anvendelse af systemisk antibiotika gennem uge 24 var 97,8 % (318/325) i letermovirgruppen og 99,4 % (169/170) i placebogrupperen.

Andelen af patienter, som modtog I.V. antibiotika i FAS-populationen, var 6,5 % (21/325) i letermovirgruppen og 5,9 % (10/170) i placebogrupperen. Den gennemsnitlige varighed af anvendelse af I.V. antibiotika gennem uge 24 var 1,4 dage (SD 7,3) i letermovirgruppen og 1,7 dage (SD, 9,4) i placebogrupperen. Disse resultater skal imidlertid tolkes med forsigtighed grundet patientophør (herunder dødsfald) i løbet af studiets løbetid.

For de patienter, som modtog I.V. antibiotika, var den gennemsnitlige varighed af anvendelse af I.V. antibiotika gennem uge 24 22,4 dage (n = 21) i letermovirgruppen og 29,1 dage (n = 10) i placebogruppen. Gennem uge 48 var den gennemsnitlige varighed af antibiotikaanvendelse 27,7 dage (n = 24) i letermovirgruppen og 40,8 dage (n = 10) i placebogruppen.

Fagudvalget kan ikke genkende den kumulative frekvens af anvendelse af I.V. antibiotika, som både i international og dansk klinisk praksis forventes at være væsentlig højere (50-75 %). Ansøger kan umiddelbart ikke redegøre for denne uoverensstemmelse. Fagudvalget vurderer, at den kumulerede frekvens af brug af I.V. antibiotika i perioden umiddelbart efter stamcelletransplantation frem til uge 24 efter transplantation i en tilsvarende dansk patientpopulation ville ligge i området 70-100 %. Ifølge ansøger er denne frekvens i undersøgelsen < 10 %. Fagudvalget kan ikke forholde sig til de leverede data for dette effektmål. For ikke at lade denne tvist om data få opsættende virkning for ansøgningen, har fagudvalget valgt ikke at kategorisere effektmålet og dermed ikke ladet det vægte i den samlede vurdering.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende lav. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Evidensens kvalitet er nedgraderet på baggrund af følgende GRADE-domæner:

- På samtlige effektmål er der nedgraderet for inkonsistens ("*inconsistency*"), da der kun foreligger ét studie, og der derfor er usikkerhed, om størrelsesordenen på effekten estimeres korrekt.
- På samtlige effektmål, med undtagelse af effektmålet "klinisk signifikant CMV-aktivering", er der nedgraderet for unøjagtighed ("*imprecision*"), da konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse for, om man vil vælge at anbefale eller ej.

6.1.4 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at letermovir til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogene HSCT giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (lav evidenskvalitet).

Fagudvalget har i den samlede vurdering lagt særlig vægt på, at letermovir har stor klinisk merværdi, hvad angår klinisk signifikant CMV-reakivering. Fagudvalget ønsker at fremhæve, at man ved behandling med letermovir i høj grad kan reducere andelen af patienter, som udvikler CMV-reakivering og dermed får behov for PET, som er forbundet med øget risiko for komplikationer herunder bakterielle eller virale infektioner, graft-versus-host sygdom og nedsat sandsynlighed for succesfuld transplantation.

Fagudvalget har valgt ikke at tillægge effektmålet overlevelse stor vægt i den samlede vurdering, da en forebyggende behandling med letermovir ikke forventes at nedsætte dødeligheden i den pågældende patientgruppe betydeligt, da kun en mindre andel af de registrerede dødstilfælde vil være relateret til CMV-reakivering og/eller PET. Derudover er overlevelse kun et eksplorativt effektmål i det inkluderede kliniske

studie, hvorfor studiet ikke er dimensioneret til at eftervise en klinisk effekt på overlevelse. Fagudvalget bemærker en reduceret dødelighed i studiet, som dog ikke kan eftervises med statistisk signifikans.

Fagudvalget lægger desuden vægt på, at behandling med letermovir ikke forringer tid til anslag af transplantation, ikke giver anledning til alvorlige uønskede hændelser eller påvirker livskvaliteten.

7 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at letermovir til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogen HSCT giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (lav evidens kvalitet).

8 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at letermovir til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogen HSCT giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

9 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger ingen behandlingsvejledning fra RADS eller Medicinrådet på området.

10 Referencer

1. Region Hovedstaden. 9.0.6 CMV sygdom hos knoglemarvstransplanterede patienter [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html?open&openlink=http://vip.regionh.dk/VIP/Slutbruger/Portal.nsf/Main.html?open&unid=X32CCBDBF3FC9EFAFC1257F140030B720&dbpath=/VIP/Redaktoer/130110.nsf/&windowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=S%F8g>
2. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(4):284–92.
3. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, Vance E, Papanicolaou GA, Mullane KM, et al. CMX001 to Prevent Cytomegalovirus Disease in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.*

2013;369(13):1227–36.

4. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1781–9.
5. Boeckh M, Nichols G, Chemaly RF. Valganciclovir for the Prevention of Complications of Late Cytomegalovirus Infection after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2015;344(6188):1173–8.
6. Cámara R De. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mjhid*. 2016;8:1–15.
7. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2016;3(3):e119-27.
8. Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, Teixeira AL, Pinho Vaz C, Campilho F, et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in portugal: A five-year retrospective review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):1958–67.
9. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(9):543–58.
10. Boeckh M, Ljungman P. How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009;113(23):5711–9.
11. Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Bruno B. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(6):585–96.
12. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;NEJMoa1706640.
13. EMA- European Medicines Agency. Letermovir European Public Assessment Report [internet]. Bd. 9 November, Assessment report PREVYMIS. 2017. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004536/WC500241680.pdf

11 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Jan Maxwell Nørgaard <i>Ledende overlæge, dr.med., ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Marianne Tang Severinsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen <i>Funktionsledende overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch <i>Afdelingslæge, dr.med., forskningsgruppeleder</i>	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Robert Møller Nørby <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Ditte Marie Brix (projekt- og metodeansvarlig), Thomas Linemann (sundhedsvidenskabelig konsulent), Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker), Ilse Linde (fagudvalgs koordinator), Annemette Anker Nielsen (teamleder) og Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

12 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

12.1 Cochrane Risk of Bias

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	Randomisering blev udført ved anvendelse af permuteret blokrandomisering med blokke på 6. Randomisering blev stratificeret efter forsøgslokalisering og CMV-sygdomsrisiko.
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	Allokering blev udført ved hjælp af et interaktivt web-responsssystem.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Lav risiko for bias	Blinding af patienter og sundhedspersonale i studiet samt studiesponsor er sikret. Blinding blev sikret ved at matche tabletformuleringen.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	Blinding af patienter og sundhedspersonale i studiet samt studiesponsor er sikret. Letermovir har ikke en så svær toksicitetsprofil, hvilket medvirker til bibeholdelse af blinding.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	Antal deltagere med manglende data er balanceret på tværs af grupper og med lignende årsager til manglende data. Effektivitetsanalyser blev udført på data fra <i>Full Analysis Set</i> (FAS)-populationen. I alt 70 patienter havde detekterbart CMV-viræmi ved randomisering, hvorfor disse ikke er inkluderet i effektivitetsanalyserne. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der blev eksponeret for behandling. Livskvalitetsdata blev analyseret for de patienter (267), hvor data var tilgængelig.
Selective reporting (Reporting bias)	Uklar risiko for bias for effektmålet "Død uanset årsag" Lav risiko for bias for øvrige effektmål	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse på nær "Død uanset årsag" er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen. Analyserne for "Død uanset årsag" er ikke udført som oprindeligt planlagt. Tilgang til den statistiske analyse var ikke forud specificeret.
Other bias	Lav risiko for bias	

12.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af letermovir

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	letermovir	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Klinisk signifikant CMV-reaktivering (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious ^b	none	122/325 (37.5 %)	103/170 (60.6 %)	RR 0.61 (0.51 to 0.74)	236 fewer per 1.000 (from 158 fewer to 297 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Overlevelse (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	76/325 (23.4 %)	46/170 (27.1 %)	HR 0.79 (0.55 to 1.14)	50 fewer per 1.000 (from 32 more to 111 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Alvorlige uønskede hændelser (SAE) (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	193/373 (51.7 %)	109/192 (56.8 %)	RR 0.91 (0.78 to 1.07)	51 fewer per 1.000 (from 40 more to 125 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Tid til transplantation (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	373	192	HR 0.091 (0.76 to 1.09)	median -1.4 days lower	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Livskvalitet målt ved EQ-5D index score (follow up: 24 weeks)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	letermovir	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	183	84	-	MD 0.006 point higher (-0.061 lower to 0.073 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Livskvalitet målt ved EQ-5D VAS (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	183	84	-	MD 2.30 point lower (-6,58 lower to 1,97 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Indlæggelsestid (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	325	192	-	mean -1.83 days lower (-6.86 lower to 3.21 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference

Explanations

- Der nedgraderes, da der kun er et studie, og det derfor er usikkert, om dette estimerer størrelsesordenen på effekten korrekt.
- Der nedgraderes ikke, da CI ikke krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej, og kriteriet for OIS er opfyldt.
- Der nedgraderes, da CI krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej.

Application for the assessment of clinically added value of Prevmis for prophylaxis against CMV infection in CMV seropositive recipients of HSCT.

Contents

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	4
4	Literature search.....	5
4.1	Relevant studies	7
4.2	Main characteristics of included studies	7
5	Clinical questions.....	7
5.1	<i>Hvad er den kliniske merværdi af letermovir sammenlignet med placebo til voksne cytomegalovirus (CMV)-seropositive recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)?</i>	7
5.1.1	Presentation of relevant studies	7
5.1.2	Results per study	8
5.1.2.1	Clinical significant CMV infection (csCMVi).....	8
5.1.2.2	Mortality week 48.....	9
5.1.2.3	Adverse events.....	9
5.1.2.4	Time to engraftment.....	11
5.1.2.5	Quality of Life (data on file).....	12
5.1.2.6	Hospitalization.....	12
5.1.2.7	Time on IV antibiotics.....	12
6	References.....	16
7	Appendices	17
7.1	Literature search.....	17
7.2	Main characteristics of included studies	18
7.2.1	Study characteristics.....	18
7.3	Results per study	22

General information

This is a template of the application form to be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page (www.medicinraadet.dk). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Simon Leth
Title	Market Access Director
Area of responsibility	Negotiation
Phone	+45 29423802
E-mail	simon.leth@merck.com
Name	Wiggo Sandberg
Title	Medical Advisor
Area of responsibility	Medical
Phone	+47 93804993
E-mail	wiggo.sandberg@merck.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Prevymis
Generic name	Letermovir
Marketing authorization holder in Denmark	MSD Danmark ApS
ATC code	J05AX18
Pharmacotherapeutic group	Antivirals for systemic use, direct acting virals
Active substance(s)	Letermovir
Pharmaceutical form(s)	Film-coated tablets and concentration for infusion
Mechanism of action	Letermovir inhibits the CMV DNA terminase complex which is required for cleavage and packaging of viral progeny DNA. Letermovir affects the formation of proper unit length genomes and interferes with virion maturation.
Dosage regimen	480 mg once daily, IV or oral use 240 mg once daily if co-administered with cyclosporine
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Letermovir is indicated for prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) reactivation and disease in adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT).
Other approved therapeutic indications	No
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	N/A

Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Film-coated tablets: 28 tablets (blister cards); 240 mg/tablet or 480 mg/tablet Concentration for infusion: 1 vial; 240 mg/12 mL (20 mg/mL)
Orphan drug designation	EU/3/11/849 (EMA/OD/090/10)

2 Abbreviations

AE	Adverse Event
ASaT	All Subjects as Treated
CMV	Cytomegalovirus
csCMVi	Clinical Significant CMV Infection
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EOT	End of treatment
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Association
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplant
HCT	Hematopoietic Cell Transplantation
HTA	Health Technology Assessment
LOS	Length of Stay
SAE	Serious Adverse Event

3 Summary

This application contains data and information to answer the Danish Medicines Council questions, as defined in the protocol “Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af letermovir [...]” authored by the Expert Committee and the Danish Medicines Council secretariat.

The data presented in this application demonstrates a significant clinical added value of letermovir compared to the current Danish clinical practice for post-HSCT CMV prophylaxis (placebo plus herpes-prophylaxis with valaciclovir and PET after indication). The significant added value is established by the presented data showing a clinically relevant difference in favor of letermovir on the majority of the efficacy measures defined by the Expert Committee. The clinical relevant difference between letermovir and the comparator is i.a. shown by the substantial decrease in clinically significant CMV-reactivation when treating with letermovir compared to placebo and letermovir's tolerability and safety profile. Furthermore, the presented data show that Letermovir prophylaxis is associated with lower all-cause mortality compared to placebo.

The data for the current application derives from a literature search and selection, resulting in one record providing answers to the committee's clinical question; i.e.: the added clinical value of letermovir compared to placebo, including the following PICO definitions. The peer-reviewed paper (Marty FM et al, NEJM 2017 [1] constitutes the backbone of this application. However, due to deviations between the published study data and the EMA public assessment report (EPAR) [2], we have also included data and the discussion from the EPAR. To meet the specific questions for efficacy measures (PICO), we also refer to a Health Technology Assessment Report produced by BARDS HTA (attached in this application as Appendix 7.4), and referenced as [3]. The BARDS HTA report is based on data from the Clinical Study Report (CSR). BARDS HTA Statistics is a global MSD organization dedicated to provide statistical support for HTA dossiers for MSD globally due to growing demand for analyses additional to the ones available in the CSR (such as relative efficacy data). BARDS HTA Statistics group is based in Europe (Brussels/London) and the US. The SPC [4] is used to describe known side effects.

We herein provide the requested data, where these are available. All exceptions or deviations from the Committee's protocol are discussed.

4 Literature search

Literature search was conducted by one MSD employee, performed date 15.05.2018, with no time or field restrictions.

The following search criteria were used in Pubmed and the Cochrane library:

#1 letermovir

#2 Prevymis

#3 AIC246

Combinations

#1 OR #2 OR #3

Letermovir AND cytomegalovirus

Letermovir AND hematopoietic stem cell transplantation

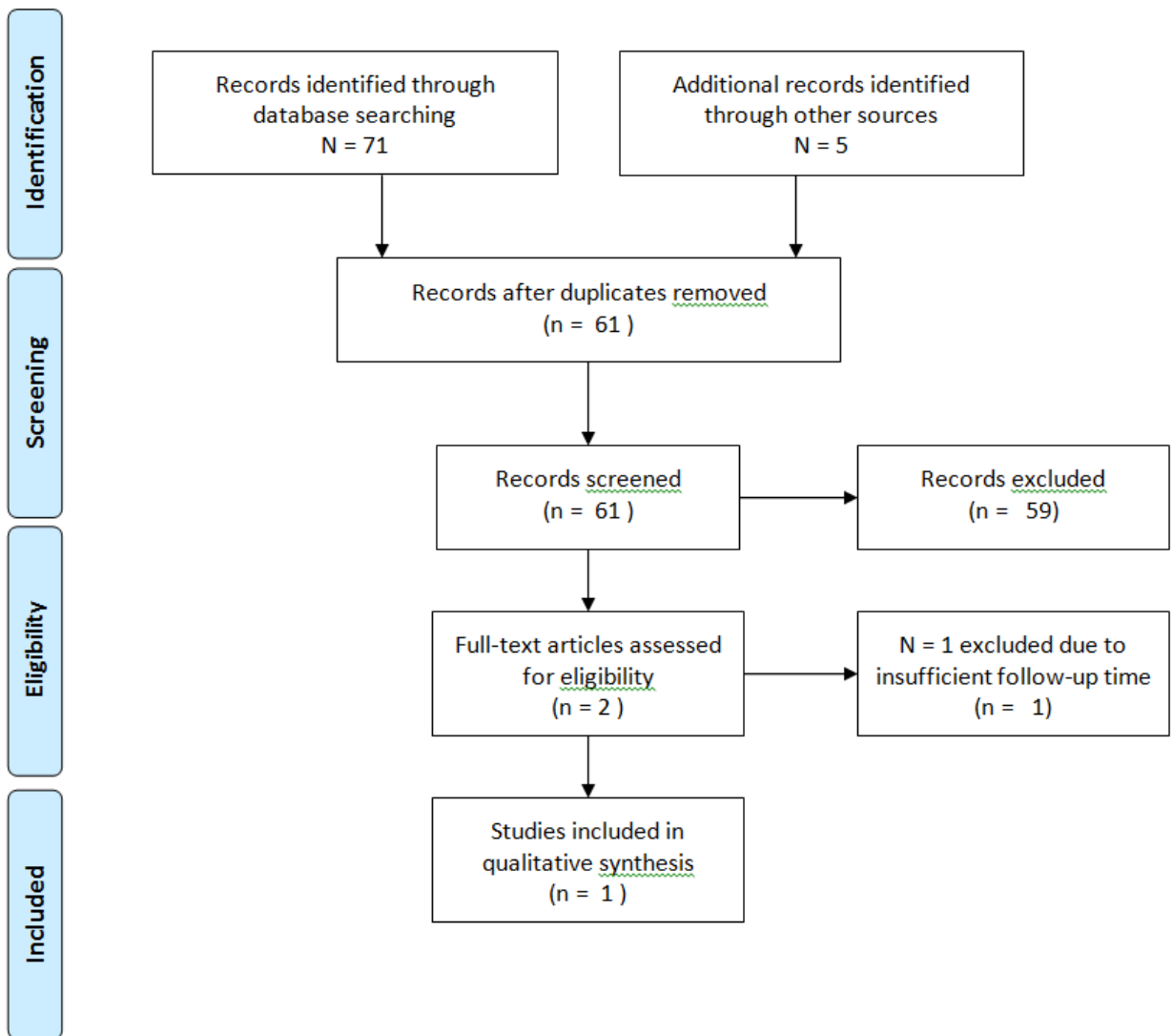
The search for "letermovir" alone resulted in 57 and 14 results in Pubmed and Cochrane respectively, all combinations of terms only narrowed the results.

Five records (posters) were found in a search for letermovir in the ECCMID e-library.

After duplicate removal, further exclusion was based on title and abstracts based on the following criteria:

- Reviews/letters/technology assessments
- Non-clinical endpoints; PK/PD and safety assessments
- Basic science/in vitro studies
- Use in other indications

Figure 1: Prisma Diagram



4.1 Relevant studies

Table 3 Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation <i>Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY and Badshah C</i> New England journal of medicine, 2017	<i>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-8228-001)</i>	NCT02137772	Aug 8, 2014 Nov 21, 2016

4.2 Main characteristics of included studies

Marty FM et al, [1] Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. See table A2 and chapter 5.1.1.

5 Clinical questions

5.1 *Hvad er den kliniske merværdi af letermovir sammenlignet med placebo til voksne cytomegalovirus (CMV)-seropositive recipienter af allogen hæmatopietisk stamcelletransplantation (HSCT)?*

5.1.1 Presentation of relevant studies

The included study [1] is a pivotal, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 trial designed to evaluate the safety and efficacy of letermovir in the prevention of clinically significant CMV infection through Week 24 (~6 months) post-transplant following administration of letermovir or placebo.

Letermovir was given as IV or tablet at a dose of 480 mg QD, adjusted to 240 mg QD when co-administered with Cyclosporine A, versus matching placebo in adult, CMV-seropositive allogeneic HSCT recipients (R+).

Treatment was administered through Week 14 (~100 days) post-transplant. The primary endpoint was

proportion of patients with clinical significant CMV infection (csCMVi) through week 24, 10 weeks after end of active treatment with letermovir or placebo. csCMVi was defined as CMV disease or initiation of PET, as assessed by viral loads above 150 copies/ml for high risk patients (see risk definition table A2) or 300 copies/ml for low risk patients. Key secondary endpoints included adverse events. All the patients who received any dose of letermovir or placebo (All Subjects as Treated, ASaT) were included in the safety analyses. Data for all over-all adverse events were collected through week 16 after transplantation (treatment phase); thereafter, only serious adverse events that were considered by the investigators to be related to the trial regimen or serious adverse events that led to death were reported through week 48. Pre-specified exploratory end points included cumulative all-cause mortality and the rates of engraftment, and csCMVi at week 14. Exploratory endpoint included proportion of subjects with all-cause mortality through week 14, 24 and 48 post-transplant. Patients were randomized in a 2:1 ratio to receive letermovir or placebo at any time from the day of transplant until 28 days post-transplant. A total of 570 subjects from 67 trial centers in 20 countries were randomized, most subjects were enrolled in Europe (50.1%) and North America (41.0%).

Of the 565 patients that received at least one dose of study medication (All Subjects as Treated, ASaT population), 70 patients were omitted from the efficacy population due to detectable CMV DNA on day one at study therapy initiation; hence 495 patients constitutes the Full Analysis Set (FAS population) where 325 received letermovir and 170 received placebo. The primary missing data approach was the Non-Completer=Failure approach. Non-completers referred to subjects who prematurely discontinued from the study.

5.1.2 Results per study

5.1.2.1 Clinical significant CMV infection (csCMVi)

The protocol from the Medicines Council defines clinical significant CMV infection (csCMVi) as >300-1000 copies/ml, depending on local practice.

In the study, csCMVi was defined as 150 or 300 copies/ml, for high- and low risk patients respectively (see table A2 for risk definitions). Maximum viral loads for patients who met the primary endpoint are presented in the supplementary Table S8 of Marty et al, available at the NEJM webpages [1]. Briefly; for patients with csCMVi, median copies/ml was 405 (range: 150, 54654; n = 57) and 1014 (range: 221, 106830; n = 71) in the letermovir and placebo arm respectively. Hence we assume that the study is relevant for, and comparable with, the Danish clinical practice.

The primary endpoint, csCMVi at week 24, was met by 122/325 (37.5%) of patients in the letermovir arm, versus in 103/170 (60.6%) in the placebo arm [Difference (95% CI): -23.5 (-32.5, -14.6), $p < 0.0001$]. (FAS population, non-completers = failure) [1]. See table A3 for additional statistical data.

The primary endpoint was collected at week 24, ten weeks after end of active treatment with letermovir or placebo. We note that the Medical Council Committee states in the protocol, quote: *”Fagudvalget vurderer, at den præventive effekt af letermovir bedst vurderes inden for det tidsrum, hvor den aktive behandling gives, eller umiddelbart efter afsluttet behandling”*.

Referring to that, we herein also include, for your information, the results of the secondary endpoint: csCMVi through week 14 was observed in 62/325 (19.1%) and 85/170 (50.0%) of the patients in the

letermovir arm and placebo arm respectively, [Difference (95% CI): -31.3 (-39.9, -22.6), $p < 0.0001$]; RR = 0.38 [95% CI: 0.29, 0.49], $p < 0.001$ [3].

A substantial part of csCMVi occurred in the letermovir arm after end of treatment at week 14, and was related to patient risk factors (high) at baseline (table A2), steroid use and onset of/ongoing GVDH [1,2].

5.1.2.2 Survival week 48

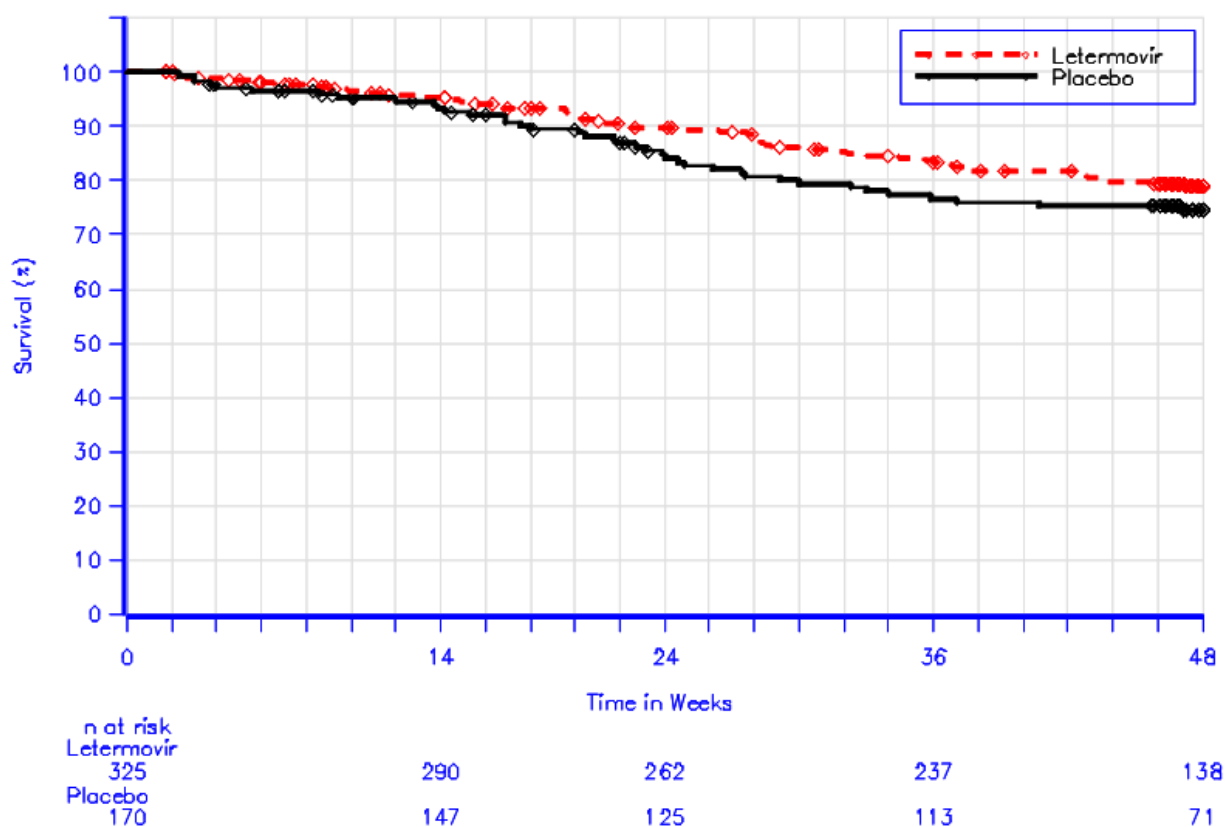
Survival was not planned as a study endpoint, and has to our knowledge not been discussed by the investigators, Merck or EMA (EPAR). As presented in table 4 below, subjects alive in the FAS population were 86.5% and 79.4% at week 24 and 73.5% and 70.6% at week 48, in the letermovir and placebo arm respectively [2].

Table 4: Vital Status for All Subjects Through Week 48 post-transplant (Full Analysis Set)

	Letermovir		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	325		170		495	
Vital Status for All Subjects in Trial Through 24 Weeks Post-transplant						
Alive	281	(86.5)	135	(79.4)	416	(84.0)
Dead	40	(12.3)	32	(18.8)	72	(14.5)
Unknown	4	(1.2)	3	(1.8)	7	(1.4)
Vital Status for All Subjects in Trial Through 48 Weeks Post-transplant						
Alive	239	(73.5)	120	(70.6)	359	(72.5)
Dead	76	(23.4)	46	(27.1)	122	(24.6)
Unknown	10	(3.1)	4	(2.4)	14	(2.8)
Note: Week 48 post-transplant is defined as 350 days post-transplant (2 weeks post Week 48 visit). Any death ≤ 350 days post-transplant was counted as death, and any death > 350 days post-transplant was counted as alive at Week 48 post-transplant.						
n (%) = Number (percent) of subjects in each sub-category.						

We also include the KM curves for survival through 48 weeks (figure 2) [3]. Note that this is an inverse presentation of the all-cause mortality KM curves provided in the pre-application; HR and CI values will remain the same for survival as for mortality (table A3). Absolute differences were not calculated for survival/all-cause mortality.

Figure 2: Kaplan-Meier Plot of Time to All-Cause Mortality (Survival) Through Week 48 Post-Transplant (Full Analysis Set)



As the statistical analysis of the study results are based on all-cause mortality, not survival, we will present this efficacy measure with the statistical data for the all-cause mortality, not survival. Our understanding is that these data will provide the same insights and have the same relevance as survival data, but with numbers presented in an inversed fashion.

It should be taken into consideration that all analyses of mortality in this single study phase 3 program were exploratory. The mode of analysis as well as type 1 error control was not pre-specified. During the study, investigators did not follow up on, or record, the vital status of subjects that had prematurely withdrawn from the study [1] (Supplementary data S12). However, a post-study mortality analysis was requested by the FDA after the end of study, where the vital status of patients who prematurely withdrew from the study should be included. Mortality data was eventually available for 97.7% of the FAS population [2], as not all data could be retrieved post hoc due to patient privacy regulations in some countries/study sites [1].

Consequently, the mortality data in the published paper by Marty et al., [1] is different from the US SPC and the EMA assessment report EPAR [2]. Herein we will present data for the FAS population as discussed in the EPAR [2], and statistically analyzed by BARDS [3], and present these as the relevant clinical outcome in table A3.

When post-study information was included in the time-to-event analyses of all-cause mortality through Week 24 post-transplant and through Week 48 post-transplant in the FAS population, the estimates are consistent with the analysis using the mortality status reported within the Marty study [1-3].

The observed cumulative incidence of death through week 24 was 40/325 (12.3%) and 32/170 (18.8%) in the letermovir and placebo arm respectively, HR = 0.62 [95% CI: 0.39, 0.98], p = 0.042 [3].

The observed cumulative incidence of death through week 48 was 23.4% (76/325) in the letermovir group and 27.1% (46/170) in the placebo group. The substantially lower hazard of all-cause mortality including post-study deaths in the letermovir group compared to the placebo group was retained through week 48 post-transplant with a hazard ratio of 0.79 [95% CI: 0.55, 1.14] but did not remain statistical significant; nominal p-value=0.214 (see table A3) [2,3].

The Committee's protocol suggests that 25% mortality is expected in HSCT patients at week 48, and that the contribution of csCMVi may be small. To potentially give input to a discussion of the role of CMV for this outcome, we herein also present mortality data for sub-groups of patients from the study:

Given the high rate of mortality and diversity of causes, we include data for the observed incidence of non-relapse mortality at week 48, which was 38/325 (11.7%) in the letermovir group and 27/170 (15.9%) in the placebo group [2]. The K-M event rate for non-relapse mortality at Week 48 post-transplant was 13.3% for the letermovir group (95% CI: 9.3% to 17.3%, no at risk: 138) compared to 17.8% in the placebo group (95% CI: 11.5% to 24.1%, no at risk 71), nominal two-sided p-value=0.1091, stratified log-rank test [2].

We also include here data from a post-hoc analysis of all-cause mortality through Week 48 post-transplant, defined by whether the primary endpoint was met through Week 24. Among subjects with clinically significant CMV infection through Week 24, the mortality rate at week 48 in the letermovir vs. placebo groups was 21.1% vs. 33.8%; and among subjects without clinically significant CMV infection, the mortality rate in the letermovir vs. placebo groups was 23.9% vs. 22.2%. Seemingly, subjects failing letermovir prophylaxis (often post Day 100) presents with an all-cause mortality rate comparable to study subjects without clinically significant CMV infection [2].

5.1.2.3 Adverse events

The protocol from the Medicine Council requests data for AEs grade 3-4 at 24 weeks and as long as observed. In the study AEs were not graded according to the CTCAE system. AEs *during the treatment phase* were the main focus for the safety evaluation, and overall AEs were registered through week 16 after HSCT (treatment phase) [1]. As the main statistical analysis has been performed on this pre specified secondary endpoint, we herein present data for serious adverse events (SAEs, corresponding CTCAE grade 3-4) at week 16, which we believe will be relevant for the Committee (see table A3). All data is presented for the ASaT population.

From week 16 to week 24 and 48, only SAEs considered by the investigators to be related to the trial regimen or serious adverse events that led to death were reported. Of note to the Committee: Statisticians responsible for the study data analysis give the following comment to the use of week 24 SAEs as an important efficacy measure: "We could not reliably provide estimates for SAE at 24 weeks, as only drug related serious adverse events (SAEs) and SAEs leading to death were collected from week 16 through Week 48 post-transplant. *We advise against performing analysis beyond the systematic data collection time window*". The week 24 data is presented in in table A3.

Overall AEs through week 16: AEs occurred in 365/373 (97.9%) and 192/192 (100%) in the letermovir and placebo arm. Difference in % vs placebo was -2.1 (estimated 95% CI: -4.2, -0.2) [1]. Risk ratio for the overall

frequency of all AEs was RR = 0,22 (CI: 0,05; 0,94) p=0,044, for the Letermovir group compared with the placebo group [3].

SAEs through week 16 (treatment phase) (Table A3): There was no notable imbalance in the incidence of SAE, and time to the first occurrence of SAE during the treatment phase [3]. Subjects with SAEs during the treatment phase was 166/373 (44.5%) and 92/192 (47.9%) in the letermovir and placebo arm respectively (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups, All-Subjects-as-Treated) [3]. See table A3.

Adverse events with ≥5% difference in frequency week 16: AEs with more than 5% difference between the study arms, regardless of severity grading, are listed in table 5 [1].

A difference in frequency of infections/infestations of -7,8% was observed in the letermovir group compared with the Placebo group. For Cytomegalovirus infection the difference was -37,5%, while the differences for all other infections were below 5% [1].

For cardiac disorders a frequency difference of 6,4% was observed between the groups. Almost half of this difference was due to atrial fibrillation and flutter, however further analysis of atrial arrhythmias did not show a relationship with letermovir exposure [1].

Other AEs with a difference in frequency of ≥ 5% were: vomiting (5,0%), peripheral edema(5,1%), hyperkalemia (5,2%), psychiatric disorders (5,3%) and skin/subcutaneous disorders (6,3%) [1].

Table 5: Adverse events with ≥5% difference in frequency week 16 post-HSCT.

	Letermovir n (%)	Placebo n (%)	Difference (%) 95% CI
Cardiac disorders	47 (12,6)	12 (6,3)	6,4 (1,1; 11,0)
Vomiting	69 (18,5)	26 (13,5)	5,0 (-1,7; 11,0)
Edema peripheral	54 (14,5)	18 (9,4)	5,1 (-0,8; 10,4)
Infections and infestations	241 (64,6)	139 (72,4)	-7,8 (-15,5; 0,4)
Cytomegalovirus infection	31 (8,3)	88 (45,8)	-37,5 (-45,1; -30,0)
Hyperkalemia	27 (7,2)	4 (2,1)	5,2 (1,4; 8,6)
Psychiatric disorders	78 (20,9)	30 (15,6)	5,3 (-1,6; 11,6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	179 (48,0)	80 (41,7)	6,3 (-2,4; 14,8)

Adapted from Marty et al. (Table S11 supplementary appendix)

SAEs week 24 (see also table A3): A list of the SAEs through week 24 is presented in table 6 below (between week 16 and 24: only SAEs considered by the investigators to be related to the trial regimen or that led to death were included) [1].

An overall difference in frequency of serious adverse events of -5% for the letermovir group vs. the placebo group was observed at week 24 (table 6).

Stratifying by system organ class no differences of 5% or above were observed [1].

Table 6: Serious Adverse Events through week 24 post-HCT

	Letermovir n (%)	Placebo n (%)	Difference (%) 95% CI
Patients in population with one or more serious adverse events	193 (51,7)	109 (56,8)	-5,0 (-13,6; 3,7)
Blood and lymphatic system disorders	18 (4,8)	6 (3,1)	1,7 (-2,2; 4,9)
Gastrointestinal disorders	17 (4,6)	7 (3,6)	0,9 (-3,1; 4,2)
General disorders and administration site conditions	16 (4,3)	10 (5,2)	-0,9 (-5,4; 2,6)
Hepatobiliary disorders	5 (1,3)	4 (2,1)	-0,7 (-4,0; 1,4)
Immune system disorders	44 (11,8)	31 (16,1)	-4,3 (-10,9; 1,5)
Infections and infestations	93 (24,9)	47 (24,5)	0,5 (-7,3; 7,7)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (2,1)	9 (4,7)	-2,5 (-6,7; 0,4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified	48 (12,9)	28 (14,6)	-1,7 (-8,2; 4,0)
Renal and urinary disorders	13 (3,5)	14 (7,3)	-3,8 (-8,6; -0,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (3,2)	8 (4,2)	-0,9 (-5,0; 2,2)
Venoocclusive disease	5 (1,3)	3 (1,6)	-0,2 (-3,3; 1,8)

Adapted from Marty et al. (Table S12 supplementary appendix)

SAEs through week 48: The EPAR discusses mortality related to the week 48 SAEs. We consider this topic covered above in the survival discussion chapter.

Known side effects: As reported in the summary of product characteristics (SPC) [4] are derived from the clinical trial and categorized by frequency:

No very common side effects ($\geq 10\%$) are reported.

Common side effects (1-10%) are: nausea (7.2%), diarrhoea (2.4%) and vomiting (1.9%). Uncommon side effects (0.1-1%) are: hypersensitivity/allergy, lack of appetite, dysgeusia, headache, vertigo, abdominal

pain, increased ALAT and ASAT, muscle cramps, increased creatinine, tiredness and peripheral oedema (at injection site).

Most frequent side effects leading to discontinuation are nausea (1.6%), vomiting (0.8%) and abdominal pain (0.5%).

Data regarding AE severity, handling and impact of known side effects are not reported in the SPC.

5.1.2.4 Time to engraftment

Engraftment was defined as documented absolute neutrophil counts $\geq 500/\text{mm}^3$ on 3 consecutive days.

At the time of randomization, 63.5% of subjects in the letermovir group and 59.9% of subjects in the placebo group had not engrafted. In these patients engraftment failed in 4.6% (11/237) of those randomized to letermovir, as compared to 8.7% (10/115) of those allocated to placebo [CSR, data on file].

Median time to engraftment in this group was 19.0 days (range: 7, 49) and 18.0 days (range: 10, 41) in the letermovir and placebo arm respectively. Similar trends were seen in subjects at increased risk for delayed engraftment (e.g., cord blood or haploidentical transplant recipients) as well as those not at such risk [CSR, data on file].

As a safety endpoint, time to engraftment was reported and statistically analyzed in the All Subjects as Treated (ASaT) population (including patients with CMV DNA at randomization) at week 24 [3]. The median time to engraftment were 2.6 weeks (18.2 days) and 2.4 weeks (16.8 days) for the letermovir and placebo groups respectively, Hazard Ratio 0.91, $p = 0.298$. See table A3.

5.1.2.5 Quality of Life (data on file)

EQ-5D UK index and EQ-VAS was obtained from 243/325 and 135/170 patients at baseline of the study, and assessed at week 14, 24 and 48 [3]. At week 24, data was obtained from 183 and 84 patients in the letermovir and placebo arm respectively.

At 24 weeks, the mean difference in change from baseline for EQ-5D was 0.106 (SE: 0.026) and 0.1000 (SE: 0.034), with a mean difference of 0.006 (95% CI: -0.061, 0.073) between the letermovir and placebo group respectively (see table A3). For EQ-VAS, the mean change from baseline was 7.92 (SE: 1.58) and 10.22 (SE: 2.09), mean difference (95% CI): -2.30 (-6.58, 1.97), $p = 0.290$. Data for mean difference is not available for this measure.

5.1.2.6 Hospitalization

Total length of stay (LOS) including the initial hospitalization for the HSCT procedure is not discussed in the study, EPAR or the CSR/HTA reports. However, length of re-hospitalization is discussed. The mean number of days in hospital due to re-hospitalization (FAS population) through week 24 was 23.3 days for patients receiving letermovir versus 26.3 days for patients in the placebo arm [2]. The EPAR concludes that the data show variability and that the differences are negligible. In table A3 we include the numbers from the BARDS statistical analysis, reflecting the numbers above, including additional statistics (FAS population) [3].

However, this set of analyses was done in all subjects. In this analysis, the LOS would be affected by subjects who were not re-hospitalised during the time period (length of stay equal to 0 in these patients); and therefore describes the average overall effect of treatment on LOS of re-hospitalisation post-transplant having received either letermovir prophylaxis or placebo. Therefore, a second set of analysis was done in all subjects who were re-hospitalised only. In this analysis, the LOS was conditional on being re-hospitalised; and therefore describes the effect of treatment on LOS if a subject were re-hospitalised [3].

By using a Poisson regression model calculating incidence rates per 25 person years (equivalent of following up 100 subjects for 0.25 years, i.e.: ~14 weeks, which approximately equals treatment duration) BARDS demonstrated that the adjusted incidence rates of re-hospitalisation for CMV infection through week 24 post-transplant are 1.48 per 25-person-years [95% confidence intervals (CI) 0.74, 2.98] and 3.65 per 25-person-years [95% CI 1.89, 7.07] in the letermovir group and placebo group, respectively. In effect, the rate of re-hospitalisation was considerably lower in the letermovir group compared to the placebo group. Notably, the incidence rates ratio (IRR) for letermovir versus placebo through week 24 post-transplant is 0.41 [95% CI 0.18, 0.93; nominal p-value = 0.032], which is equivalent to an average 59% reduction in incidence rates of re-hospitalization for CMV infection [3].

5.1.2.7 Time on IV antibiotics

The use of systemic antibiotics through week 24 was 318/325 (97.8%) and 169/170 (99.4%) in the letermovir and placebo arms respectively. The proportions of subjects with the use of IV antibiotics in the FAS population are comparable in the letermovir and the placebo group: 21/325 (6.5%) and 10/170 (5.9%). In general, the duration of IV antibiotics use was slightly longer in the placebo group compared to the letermovir group through week 24, with a mean 1.4 days (SD: 7.3) for the letermovir arm and mean 1.7 days (SD: 9.4) in the placebo arm (FAS population) [3].

However, these proportions and duration of treatment should be interpreted with caution due to subjects' discontinuation (including deaths) throughout the study.

Restricting to only subjects who were on IV antibiotics, the duration of use among subjects in the placebo group was substantially longer than those in the letermovir group, with a mean 22.4 days for the letermovir arm (n = 21) and 29.1 days (n = 10) in the placebo arm through week 24. Through week 48, patients had received IV antibiotics for a mean 27.7 (n = 24) days in the letermovir arm and 40.8 (n = 10) days in the placebo arm [3].

Given the relative low use of IV antibiotics in the FAS population, we believe the relevant comparison between the study arms for this efficacy measure will be best presented by the subgroup receiving IV antibiotics through week 24. We therefore present time on IV antibiotics among subjects that received IV antibiotics, and not for the FAS population, in table A3. No relative values or CI is available for this efficacy measure.

References

- [1] Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al., Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2017 Dec 21;377(25):2433-2444.
- [2] Prevmis EPAR – Public assessment report. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004536/WC500241680.pdf
- [3] BARDS HTA report. Data on file, submitted as Appendix
- [4] Prevmis SPC Denmark, 8th January 2018

6 Appendices

6.1 Literature search

Table A1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Population: Adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT). Intervention(s): Letermovir, plus herpes-prophylaxis with valaciclovir and PET following indication. Comparator(s): Placebo plus herpes-prophylaxis with valaciclovir and PET following indication. Outcomes: Proportion of subjects with CMV infection at week 24, All-cause mortality at week 48. Study design: Randomized, double-blind, controlled clinical study
Exclusion criteria	All that do not apply above, see chapter 4

6.2 Main characteristics of included studies

6.2.1 Study characteristics

Table A2 Main study characteristics

(Complete this table for each included study.)

Trial name	<i>Letemovir (MK-8228) Versus Placebo in the Prevention of Clinically-Significant Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients</i>
NCT number	NCT02137772
Objective	<i>The study evaluated the efficacy and safety of letermovir (MK-8228) for the prevention of clinically-significant CMV infection in adult, CMV-seropositive recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). The hypothesis being tested was that MK-8228 is superior to placebo in the prevention of clinically-significant CMV infection through Week 24 post-transplant.</i>
Publications – title, author, journal, year	<i>Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. Marty FM, et al. NEJM 2017; 377:2433-2444</i>
Study type and design	<i>Double-blinded randomized placebo-controlled phase 3 study. Enrolled patients were randomized 2:1 to receive letermovir or matching placebo via a centrally interactive voice response system or integrated web response system (IVRS/IWRS). No crossover was allowed. The investigators, patients and sponsor were masked to treatment assignment. The study is completed.</i>
Follow-up time	<i>Primary endpoint 24 weeks, follow-up to 48 weeks</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><i>Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Senior)</i> <i>Sexes Eligible for Study: All</i> <i>Accepts Healthy Volunteers: No</i></p> <p><i>Inclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Has documented seropositivity for CMV within 1 year before hematopoietic stem cell transplant (HSCT)</i> - <i>Receiving first allogeneic HSCT (bone marrow, peripheral blood stem cell, or cord blood transplant)</i> - <i>Female or male participant who is not of reproductive potential, or, if of reproductive potential, agrees to true abstinence or to use (or have their partner use) 2 acceptable methods of birth control from the time of consent through 90 days after the last dose of study drug</i> - <i>Able to read, understand, and complete questionnaires and diaries</i> <p><i>Exclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Received a previous allogeneic HSCT (previous autologous HSCT is acceptable)</i> - <i>History of CMV end-organ disease within 6 months before randomization</i> - <i>Has evidence of CMV viremia (if tested) at any time from either signing of the Informed Consent Form or the HSCT procedure, whichever is earlier, until the time of randomization.</i> - <i>Received the following within 7 days before screening or plans to receive during the study: ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, acyclovir, valacyclovir, or famciclovir</i> - <i>Received the following within 30 days before screening or plan to receive</i>

	<p>during the study: <i>cidofovir, CMV hyper-immune globulin, any investigational CMV antiviral agent or biological therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Has suspected or known hypersensitivity to ingredients of MK-8228 (letermovir) formulations</i> - <i>Has severe hepatic insufficiency within 5 days before randomization</i> - <i>Has end-stage renal impairment</i> - <i>Has an uncontrolled infection on the day of randomization</i> - <i>Requires mechanical ventilation or is hemodynamically unstable at the time of randomization</i> - <i>Has documented positive results for human immunodeficiency virus (HIV) antibody, hepatitis C virus (HCV) antibody with detectable HCV ribonucleic acid, or hepatitis B surface antigen (HBsAg) within 90 days before randomization</i> - <i>Has active solid tumor malignancies with the exception of localized basal cell or squamous cell skin cancer or the condition under treatment (for example, lymphoma)</i> - <i>Is pregnant or expecting to conceive, is breastfeeding, or plans to breastfeed from the time of consent through 90 days after the last dose of study drug</i> - <i>Is expecting to donate eggs or sperm from the time of consent through 90 days after the last dose of study drug</i> - <i>Has participated in a study with an unapproved investigational compound (monoclonal antibodies are excepted) or device within 28 days of the first dose of study drug</i> - <i>Has previously participated in a MK-8228 (letermovir) study</i> - <i>Has, is, or is planning (during the study) to participate in any study involving administration of a CMV vaccine or another CMV investigational agent</i> - <i>Is a user of recreational or illicit drugs or has a recent history (<=1 year) of drug or alcohol abuse or dependence</i>
<p>Intervention</p>	<p><i>Letermovir oral or intravenous (IV) formulation was administered once daily for up to 14 weeks, beginning up to Day 28 days post-transplant. The dose was 240 mg once daily for participants receiving concomitant cyclosporin A and 480 mg once daily for participants not receiving cyclosporin A. Intravenous infusion was administered only to participants who are unable to swallow tablets or who have a condition that may interfere with absorption of the tablets. Placebo: Placebo oral or IV formulation was administered once daily for up to 14 weeks, beginning up to Day 28 post-transplant. The number of placebo tablets was to mimic that for letermovir administration according to the concomitant cyclosporin A status.</i></p>
<p>Baseline characteristics</p>	<p>Letermovir (N = 373) /Placebo (N = 192) baseline: Age (Median years) 53/54; (Range 18-75 / 19-78) Male sex %: 56.6 / 60.4 Race %: White 80.7 / 84.4 Asian 10.7 / 9.4 Other 8.6 / 6.2 CMV-seropositive donor - No (%) 230 (61.7) / 114 (59.4) Primary reason for hematopoietic-cell transplantation — no. (%) Acute myeloid leukemia 142 (38.1) / 72 (37.5) Myelodysplastic syndrome 63 (16.9) / 22 (11.5) Non-Hodgkin’s lymphoma 47 (12.6) / 28 (14.6) Acute lymphocytic leukemia 35 (9.4) / 17 (8.9) Other disease 86 (23.1) / 53 (27.6) HLA matching and donor type — no. (%) Matched unrelated 138 (37.0) / 78 (40.6)</p>

	<p>Matched related 121 (32.4) / 63 (32.8) Mismatched related 63 (16.9) / 24 (12.5) Mismatched unrelated 51 (13.7) / 27 (14.1) Haploidentical related donor — no. (%) 60 (16.1) / 21 (10.9)</p> <p>*Risk of CMV disease — no. (%) High risk 121 (32.4) / 54 (28.1) Low risk 252 (67.6) / 138 (71.9)</p> <p><i>*High risk of CMV reactivation and CMV disease was defined as meeting one or more of the following criteria at the time of randomization: having a related donor with at least one mismatch at one of the specified three HLA gene loci (HLA-A, B, or DR); having an unrelated donor with at least one mismatch at one of the specified four HLA gene loci (HLA-A, B, C, and DRB1); having a haploidentical donor; the use of umbilical cord blood as the stem-cell source; the use of ex vivo T-cell–depleted grafts; and having graft-versus-host disease (GVHD) of grade 2 or greater that led to the use of 1 mg or more of prednisone (or its equivalent) per kilogram of body weight per day. All the patients who did not meet the definition of being at high risk were considered to be at low risk.</i></p>
<p>Primary and secondary endpoints</p>	<p>Primary endpoint Percentage of Participants With Clinically-significant CMV Infection up to Week 24 Post-transplant [Time Frame: Up to Week 24 post-transplant] Clinically-significant CMV infection was defined as either one of the following: 1) onset of CMV end-organ disease, or 2) initiation of anti-CMV pre-emptive therapy based on documented CMV viremia and the clinical condition of the participant. The percentage of participants with clinically-significant CMV infection was assessed.</p> <p>Secondary endpoints</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Time to Onset of Clinically-significant CMV Infection (Kaplan-Meier Estimate of Percentage of Participants With a Qualifying Event at Week 24 Post-transplant) [Time Frame: Up to Week 24 post-transplant] Clinically-significant CMV infection was defined as either one of the following: 1) onset of CMV end-organ disease, or 2) initiation of anti-CMV pre-emptive therapy based on documented CMV viremia and the clinical condition of the participant. Time to onset of clinically-significant CMV infection was defined from the day of transplantation to the day the participant developed clinically-significant CMV infection, and was analyzed by the Kaplan-Meier method. Participants were censored at the last assessment for participants who discontinued or did not develop clinically-significant CMV infection. 2. Percentage of Participants With Clinically-significant CMV Infection up to Week 14 Post-transplant [Time Frame: Up to Week 14 post-transplant] Clinically-significant CMV infection was defined as either one of the following: 1) onset of CMV end-organ disease, or 2) initiation of anti-CMV pre-emptive therapy based on documented CMV viremia and the clinical condition of the participant. The percentage of participants with clinically-significant CMV infection was assessed. 3. Percentage of Participants With CMV End-organ Disease up to Week 24 Post-transplant [Time Frame: Up to Week 24 post-transplant] CMV end-organ disease met per-protocol diagnostic criteria for CMV-pneumonia, gastrointestinal disease, hepatitis, central nervous system disease, retinitis, nephritis, cystitis, myocarditis, pancreatitis, or other disease categories. Only Clinical Adjudication Committee-confirmed CMV end-organ disease was included in this analysis. The percentage of participants with CMV end-organ disease was assessed.

	<p>4. <i>Percentage of Participants With CMV End-organ Disease up to Week 14 Post-transplant [Time Frame: Up to Week 14 post-transplant]</i> <i>CMV end-organ disease met per-protocol diagnostic criteria for CMV-pneumonia, gastrointestinal disease, hepatitis, central nervous system disease, retinitis, nephritis, cystitis, myocarditis, pancreatitis, or other disease categories. Only Clinical Adjudication Committee-confirmed CMV end-organ disease was included in this analysis. The percentage of participants with CMV end-organ disease was assessed.</i></p> <p>5. <i>Percentage of Participants With Pre-emptive Therapy for CMV Viremia up to Week 14 Post-transplant [Time Frame: Up to Week 14 post-transplant]</i> <i>Initiation of anti-CMV pre-emptive therapy was based on documented CMV viremia and the clinical condition of the participant. The percentage of participants with initiation of anti-CMV pre-emptive anti-CMV therapy was assessed.</i></p> <p>6. <i>Percentage of Participants With Pre-emptive Therapy for CMV Viremia up to Week 24 Post-transplant [Time Frame: Up to Week 24 post-transplant]</i> <i>Initiation of anti-CMV pre-emptive therapy was based on documented CMV viremia and the clinical condition of the participant. The percentage of participants with initiation of anti-CMV pre-emptive anti-CMV therapy was assessed.</i></p> <p>7. <i>Time to Initiation of Pre-emptive Therapy for CMV Viremia (Kaplan-Meier Estimate of Percentage of Participants With a Qualifying Event at Week 24 Post-transplant) [Time Frame: Up to Week 24 post-transplant]</i> <i>The need for anti-CMV pre-emptive therapy was based on documented CMV viremia and the clinical condition of the participant. The outcome was calculated from the day of transplantation to the start of anti-CMV pre-emptive therapy, and was analyzed by the Kaplan-Meier method. Participants were censored at the last assessment for participants who discontinued or did not initiate pre-emptive therapy.</i></p>
<p>Method of analysis</p>	<p><i>For superiority test of letermovir vs placebo, Mantel-Haenszel method was used. Kaplan-Meier plots were used for time to event analyses. Method of Miettinen and Nurminen was applied to analyze difference in adverse events. All randomized patients who received one dose of treatment were included in the safety population (N = 373/192). All patients randomized who received a dose of treatment AND met eligibility criteria (CMV DNA negative at randomization) were included in the efficacy analysis population (N = 325/170). (Non-completer = failure)</i></p>
<p>Subgroup analyses</p>	<p><i>For each analysis, provide the following information:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>characteristics of included population</i> - <i>method of analysis</i> - <i>prespecified or post hoc</i> - <i>assessment of validity, including statistical power of the analysis.</i>

6.3 Results per study

Table A3 Results of study [1]

Trial name:		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								
NCT number:		NCT02137772								
Outcome	Study arm	N	Result n (%)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Clin sign CMV infection Week 24	Letermovir	325	122 (37.5)	-23.5	-32.5, -14.6	<0.0001	RR: 0.61	0.51, 0.74	0.001	The Mantel–Haenszel method, with stratification according to CMV risk group, was used to test the superiority of letermovir over placebo
	Placebo	170	103 (60.6)							
All-Cause Mortality Week 48	Letermovir	325	76 (23.4%)	-3.7		0.2117	HR: 0.79	0.55, 1.14	0.214	
	Placebo	170	46 (27.1%)							
EQ-5D Delta from baseline to w24	Letermovir	183	0.106 (SE: 0.026)	0.006	-0.061, 0.073	0.853	NA	NA	NA	Number of patients with data available. P value based on a constrained longitudinal data analysis (cLDA) method controlling for treatment, high/low risk stratum, and study timepoints assuming missing at random
	Placebo	84	0.100 (SE: 0.034)							

<p>Patients engrafted/ASaT.</p> <p>Median time to engraftment in Weeks, mean [95% CI]</p>	<p>Letermovir 358/373 2.6 [2.6, 2.7]</p> <p>Placebo 180/192 2.4 [2.3, 2.6]</p>	<p>NA</p>	<p>HR: 0.91 0.76, 1.09 0.298</p>	<p>All subjects as treated (ASaT) population. Time based on Kaplan-Meier method, HR based on Cox proportional hazard model, stratified by risk factor group (high vs low). P value Two-sided p-value based on Wald test</p>
<p>EQ-VAS Delta from baseline to w24</p>	<p>Letermovir 183 7.92 (SE: 1.58)</p> <p>Placebo 84 10.22 (SE: 2.09)</p>	<p>-2.30 -6.58, 1.97 0.290</p>	<p>NA NA NA</p>	<p>Number of patients with data available. P value based on a constrained longitudinal data analysis (cLDA) method controlling for treatment, high/low risk stratum, and study timepoints assuming missing at random</p>
<p>Cumulative time re-hospitalization week 24, (LS* Mean Days [95% CI])</p>	<p>Letermovir 325 14.83 [11.73, 17.94]</p> <p>Placebo 170 16.66 [12.40, 20.92]</p>	<p>-1.83 -6.86, 3.21 0.477</p>	<p>NA</p>	<p>LS: Least squares. FAS population. Mean difference based on a multiple linear regression model containing treatment group, and risk factor group (high vs low) as covariates</p>
<p>Patients on IV antibiotics, Time on IV antibiotics, mean days, (SD)</p>	<p>Letermovir 24 22.4 (19.5)</p> <p>Placebo 10 29.1 (27.6)</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>Only patents receiving IV antibiotics included.</p>

<i>Serious Adverse Events (≥1 Serious AE) week 16</i>							<i>ASaT population. P-value based on CSZ method</i>
<i>No (%)</i>	Letemovir	373	166 (44.5)	NA	RR: 0.93	0.77, 1.12 0.455	
	Placebo	192	92 (47.9)				
<i>Serious Adverse Events (≥1 Serious AE) week 24*</i>							<i>*SAEs week 16 – 14 limited to AEs considered drug related or leading to death</i>
<i>No (%)</i>	Letemovir	373	193 (51.7)	-5.0	(-13.6, 3.7)		
	Placebo	192	109 (56.8)				

Health Technology Assessment (HTA) Report

Compound: MK-8228 (Letermovir)

**Indication: Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus
(CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic
Stem Cell Transplant Recipients**

Protocol 001

For Denmark Dossier – In Response to the Danish Medical Council

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES	4
LIST OF FIGURES	5
SUMMARY OF CHANGES.....	6
1.0 Introduction.....	7
1.1 Study Used in this report.....	7
2.0 Methods.....	8
2.1 Analysis Endpoints	8
3.0 Results	9
3.1 Clinically Significant CMV Infection.....	9
3.2 All-Cause Mortality	9
3.3 Adverse Events	10
3.4 Engraftment	11
3.5 Bacterial and Fungal Opportunistic Infections.....	12
3.6 Use of Systemic Antibacterials.....	12
3.7 Use of Systemic Antimycotics	12
3.8 Use of Intravenous Antibiotics.....	12
3.9 Hospital admissions	12
3.9.1 Length of Stay (LOS).....	12
3.9.2 Rates of Re-Hospitalisation for CMV Infection	14
4.0 Tables and Figures.....	15
4.1 Clinically Significant CMV Infection.....	15
4.2 All-Cause Mortality	17
4.2.1 Post-Study Mortality.....	20
4.3 Adverse Events	23
4.3.1 Any Adverse Events	23
4.3.2 Serious Adverse Events	25
4.4 Engraftment	27
4.5 Bacterial and Fungal Opportunistic Infections.....	29
4.6 Use of Systemic Antibacterials.....	29
4.7 Use of Systemic Antimycotics	30
4.8 Use of Intravenous Antibiotics.....	31

4.9	Hospital admissions	33
4.9.1	Length of Stay (LOS).....	33
4.9.2	Rates of Admission for CMV Infection.....	41
5.0	Bibliography	45
6.0	Appendices.....	45
6.1	Statistical Analysis Plan	45
6.1.1	Analysis of Incidence Rates (<i>Efficacy endpoints</i>).....	45
6.1.2	Analysis of Incidence Rates (<i>Safety endpoints</i>).....	45
6.1.3	Analysis of Time-To-Event Endpoints	46
6.1.4	Cumulative re-hospitalisation length of stay (LOS)	46
6.1.5	Rate of readmission for CMV infection.....	46

LIST OF TABLES

Table 1.1-1 List of Protocols and DBLs Used in the Submission	7
Table 2.1-1 Summary of Analysis Strategy	8
Table 4.1-1 Summary of Subjects with Clinically Significant CMV Infection Through Week 24 Post-Transplant (Full Analysis Set).....	15
Table 4.1-2 Time to Onset of Clinically Significant CMV Infection Through Week 24 Post-Transplant (Full Analysis Set).....	15
Table 4.2-1 Summary of Subjects with All-Cause Mortality Through Week 48 Post- Transplant (Full Analysis Set)	17
Table 4.2-2 Time to All-Cause Mortality Through Week 48 Post-Transplant (Full Analysis Set)	17
Table 4.2-3 Time to All-Cause Mortality (Including Post-Study Deaths) Through Week 24 Post-Transplant (Full Analysis Set).....	20
Table 4.2-4 Time to All-Cause Mortality (Including Post-Study Deaths) Through Week 48 Post-Transplant (Full Analysis Set).....	20
Table 4.3-1 Summary of Subjects with Adverse Events During Treatment Phase (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All-Subjects-as-Treated).....	23
Table 4.3-2 Time to First Occurrence of Any Adverse Event During Treatment Phase (All-Subjects-as-Treated).....	23
Table 4.3-3 Summary of Subjects with Serious Adverse Events During Treatment Phase (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All-Subjects-as-Treated).....	25
Table 4.3-4 Time to First Occurrence of Serious Adverse Event During Treatment Phase (All-Subjects-as-Treated).....	25
Table 4.4-1 Summary of Subjects with Engraftment Through Week 24 Post-Transplant (All-Subjects-as-Treated).....	27
Table 4.4-2 Time to Engraftment Through Week 24 Post-Transplant (All-Subjects-as- Treated).....	27
Table 4.5-1 Summary of Subjects with Bacterial and/or Fungal Opportunistic Infections Through Week 48 Post-Transplant (Full Analysis Set).....	29
Table 4.6-1 Summary of Subjects with Antibacterials for Systemic Use Through Week 48 Post-Transplant (Full Analysis Set).....	29
Table 4.7-1 Summary of Subjects with Antimycotics for Systemic Use Through Week 48 Post-Transplant (Full Analysis Set).....	30
Table 4.8-1 Summary of Intravenous Antibiotics Use (Full Analysis Set).....	31
Table 4.8-2 Summary of Intravenous Antibiotics Use Among Users (Full Analysis Set)...	32
Table 4.9-1 Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 24 Post-Transplant (Full Analysis Set).....	33
Table 4.9-2 Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 48 Post-Transplant (Full Analysis Set).....	34
Table 4.9-3 Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 24 Post-Transplant Subjects who were hospitalised (Full Analysis Set)	35
Table 4.9-4 Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 48 Post-Transplant Subjects who were hospitalised (Full Analysis Set)	36

Table 4.9-5 Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 24 Post-Transplant Subjects who had not discontinued from the study by that timepoint (Full Analysis Set).....	37
Table 4.9-6 Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 48 Post-Transplant Subjects who had not discontinued from the study by that timepoint (Full Analysis Set).....	38
Table 4.9-7 Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 24 Post-Transplant Subjects who were hospitalised and who had not discontinued from the study by that timepoint (Full Analysis Set)	39
Table 4.9-8 Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 48 Post-Transplant Subjects who were hospitalised and who had not discontinued from the study by that timepoint (Full Analysis Set)	40
Table 4.9-9 Analysis of Rates of Re-Hospitalisation for CMV Infection after Transplant Through Week 24 Post-Transplant (Full Analysis Set).....	41
Table 4.9-10 Analysis of Rates of Re-Hospitalisation for CMV Infection after Transplant Through Week 48 Post-Transplant (Full Analysis Set).....	42
Table 4.9-11 Analysis of Rates of Re-Hospitalisation for CMV Infection after Transplant Through Week 24 Post-Transplant Zero-Inflated Model (Full Analysis Set)	43
Table 4.9-12 Analysis of Rates of Re-Hospitalisation for CMV Infection after Transplant Through Week 48 Post-Transplant Zero-Inflated Model (Full Analysis Set)	44

LIST OF FIGURES

Figure 4.1-1 Kaplan-Meier Plot of Time to Onset of Clinically Significant CMV Infection Through Week 24 Post-Transplant (Full Analysis Set)	16
Figure 4.2-1 Kaplan-Meier Plot of Time to All-Cause Mortality Through Week 48 Post-Transplant (Full Analysis Set).....	18
Figure 4.2-2 Kaplan-Meier Plot of Time to All-Cause Mortality Through Week 48 Post-Transplant (Full Analysis Set)	19
Figure 4.2-3 Kaplan-Meier Plot of Time to All-Cause Mortality (Including Post-Study Deaths) Through Week 24 Post-Transplant (Full Analysis Set)	21
Figure 4.2-4 Kaplan-Meier Plot of Time to All-Cause Mortality (Including Post-Study Deaths) Through Week 48 Post-Transplant (Full Analysis Set)	22
Figure 4.3-1 Kaplan-Meier Plot of Time to First Occurrence of Any Adverse Event During Treatment Phase (All-Subjects-as-Treated).....	24
Figure 4.3-2 Kaplan-Meier Plot of Time to First Occurrence of Serious Adverse Event During Treatment Phase (All-Subjects-as-Treated).....	26
Figure 4.4-1 Kaplan-Meier Plot of Time to Engraftment Through Week 24 Post-Transplant (All-Subjects-as-Treated).....	28

SUMMARY OF CHANGES

PRIMARY REASON(S) FOR THIS AMENDMENT:

Section Number (s)	Section Title(s)	Description of Change (s)	Rationale
2.1	Analysis Endpoints	References to log-rank tests and time period details in the supplementary analysis column are removed from the table	Log-rank test results are not presented in this report. Time period is already reported in the first column.
3.2; 4.2	All-cause mortality	Added KM survival plot	
3.3; 4.3	Adverse events	Added sub-sections for AE and SAE. RR, HR and KM results for SAE added. Correction in text on RR for AE	Peto OR was calculated instead of RR. Previous text referred to a discontinuation due to AE that was not relevant here.

1.0 INTRODUCTION

MK-8228 (letermovir) protocol 001 (P001) is a Phase 3 clinical trial designed to evaluate the safety and efficacy of letermovir for the prevention of clinically significant cytomegalovirus (CMV) infection in adult, CMV-seropositive (R+) allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. The primary time point for efficacy analyses was Week 24 post-transplant. After Week 24 post-transplant, each subject continued to be followed up through Week 48 post-transplant to collect information on drug-related serious AEs, mortality, CMV disease and other exploratory endpoints, including health-related quality of life.

As reported in the P001 (week 24) clinical study report (CSR), letermovir demonstrated superior efficacy over placebo in the prevention of clinically significant CMV infection through Week 24 (~6 months) post-transplant (treatment period plus 10 weeks of follow-up). A lower proportion of subjects in the letermovir group (37.5%) developed clinically significant CMV infection compared to the placebo group (60.6%) through Week 24 post-transplant, in the Full Analysis Set (FAS) population, using the non-completers as failures (NC=F) approach for addressing missing data. The estimated difference (95% confidence interval (CI)) of -23.5% (-32.5%, -14.6%), adjusted for the stratification factor of high vs. low risk for CMV reactivation, was statistically significant (one-sided p-value <0.0001).

The objective of this document is to provide the results from the analyses of the data from the letermovir P001 study through the final database lock at week 48 post-transplant, to support the submission of an HTA dossier in Denmark for the use of letermovir in the prevention of clinically significant human cytomegalovirus (CMV) re-infection in adult, CMV-seropositive allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.

1.1 Study Used in this report

The statistical analyses will be based on Week 48 DBL (Database Lock), since Week 24 DBL has been succeeded and is included in the later DBL (Table 1.1-1).

Table 1.1-1
List of Protocols and DBLs Used in the Submission

MK Number	Protocol Number	DBL number	Database Cutoff date / Database Lock Date
8228	001	Week 24	09 Sep 2016 / 12 Sep 2016
8228	001	Week 48	24 Jan 2017 / 28 Jan 2017

2.0 METHODS

2.1 Analysis Endpoints

Table 2.1-1
Summary of Analysis Strategy

Endpoint/Variable (Description, Timepoint)	Statistical Method	Analysis Population	Sensitivity / Supplementary Analysis
Clinically significant CMV infection through week 14 and week 24 post-transplant ^b	Stratified Mantel-Haenszel / Peto	FAS ^c	Stratified Cox Model
All-cause mortality through week 14, week 24 and week 48 post-transplant	Stratified Mantel-Haenszel / Peto	FAS	Stratified Cox Model
One or more adverse events during treatment phase	RR / Peto-OR	ASaT	Cox Model
One or more serious adverse events during treatment phase	RR / Peto-OR	ASaT	Cox Model
Engraftment through week 14 and week 24 post-transplant	Stratified Mantel-Haenszel / Peto	ASaT	Stratified Cox Model
Bacterial or fungal opportunistic infection through week 14, week 24 and week 48	Stratified Mantel-Haenszel / Peto	FAS	-
Antibacterials for systemic use through week 14, week 24 and week 48	Stratified Mantel-Haenszel / Peto	FAS	-
Antimycotics for systemic use through week 14, week 24 and week 48	Stratified Mantel-Haenszel / Peto	FAS	-
Use of intravenous antibiotics through week 14, 24 and 48 post-transplant	Descriptive	FAS	Among subjects who had used intravenous antibiotics only
Cumulative days of re-hospitalisation through week 24 post-transplant	Multiple linear regression	FAS	Among hospitalised subjects only and/or subjects who had not discontinued prior to time window
Cumulative days of re-hospitalisation through week 48 post-transplant	Multiple linear regression	FAS	Among hospitalised subjects only and/or subjects who had not discontinued prior to time window
Re-hospitalisation for CMV infection through week 24 post-transplant	Multiple Poisson / Negative Binomial regression	FAS	Zero-Inflated Poisson / Negative Binomial regression
Re-hospitalisation for CMV infection through week 48 post-transplant	Multiple Poisson / Negative Binomial regression	FAS	Zero-Inflated Poisson / Negative Binomial regression
<p>a: Non-completers (NC) refer to subjects who prematurely discontinued from the study (See Study Protocol Section 8.2.5.1.4 for details). Non-completers were assumed as failures (NC=F) as per study protocol. Details of the statistical analysis plan is provided in the Appendices [Sec. 6.1]. FAS: Full Analysis Set; ASaT: All-Subjects-as-Treated</p>			

3.0 RESULTS

This section presents the results of the analyses descriptively for clinically significant CMV infection [Sec. 3.1], all-cause mortality [Sec. 3.2], adverse events [Sec. 3.3], engraftment [Sec. 3.4], bacterial and fungal opportunistic infections [Sec. 0], use of systemic antibacterials [Sec. 3.6], use of systemic antimycotics [Sec. 3.7], descriptive summary of time on intravenous (IV) antibiotics [Sec. 3.8], and analysis of hospital admissions [Sec. 3.9] including the length of stay [Sec. 3.9.1] and rates of re-hospitalisation [Sec. 3.9.2].

The corresponding numerical results and summary of the analyses are presented in tabular and/or graphical forms in Section 4.0.

3.1 Clinically Significant CMV Infection

There was a major added benefit of letermovir when compared to placebo in the lowering the incidence of CMV infection through week 24 post-transplant, which was the primary endpoint of the study. A notably lower incidence of CMV infection was observed in the letermovir group (37.5%) compared to the placebo group (60.6%) with a risk ratio of 0.61 [95% CI: 0.51, 0.74; nominal p-value<0.001], which is equivalent to 39% relative risk reduction through week 24 post-transplant [Table 4.1-1].

The results from the sensitivity analyses of time-to-event were consistent with the main analyses of risk ratio. The hazard ratio for the primary endpoint, clinically significant CMV infection in the FAS population was 0.29 [95% CI: 0.21, 0.42, nominal p-value<0.001] through week 24 post-transplant [Table 4.1-2]. The KM plot is provided in [Figure 4.1-1].

3.2 All-Cause Mortality

The observed incidence of all-cause mortality was lower in the letermovir group compared to the placebo group at all timepoints. A notable difference is the incidence all-cause mortality through week 24 post-transplant in the FAS population, which was substantially lower in the letermovir group (9.8%) than the placebo group (15.9%) with a risk ratio of 0.60 [95% CI: 0.38, 0.97; nominal p-value=0.037], equivalent to a relative risk reduction (RRR) of 40%. The difference in all-cause mortality continued to be substantially lower for the letermovir group (18.8%) compared to the placebo group (23.5%) through week 48 post-transplant (nominal p-value=0.167) [Table 4.2-1].

The results from the sensitivity analyses of time-to-event are aligned with the main analysis approach. The hazard ratio of all-cause mortality through week 48 post-transplant was 0.73 [95% CI: 0.49, 1.09; nominal p-value=0.124], which is lower in the letermovir group when compared to the placebo group [Table 4.2-2]. **Two KM plots are provided: cumulative rate of mortality [Figure 4.2-1], and alternatively showing the survival probability [Figure 4.2-2].**

When post-study information was included in the time-to-event analyses of all-cause mortality through Week 24 post-transplant and through Week 48 post-transplant in the FAS population, the estimates are consistent with the analysis using the mortality status reported within study. The hazard ratio of all-cause mortality including post-study deaths through

week 24 post-transplant was 0.62 [95% CI: 0.39, 0.98; nominal p-value=0.042], which is substantially lower in the letermovir group when compared to the placebo group [Table 4.2-3]. The substantially lower hazard of all-cause mortality including post-study deaths in the letermovir group compared to the placebo group was retained through week 48 post-transplant with a hazard ratio of 0.79 [95% CI: 0.55, 1.14; nominal p-value=0.214] [Table 4.2-4]. The KM plots are provided in [Figure 4.2-3] and Figure 4.2-4 for week 24 post-transplant and week 48 post-transplant, respectively.

3.3 Adverse Events

Overall, the AE profile was similar in the letermovir and placebo groups. Most subjects experienced one or more AEs during the study. The Peto odds ratio was 0.22 [95% CI: 0.05, 0.94; nominal p-value=0.044] [Table 4.3-1].

The hazard ratio of the first occurrence of an AE during the treatment phase was 1.01 [95% CI: 0.85, 1.21; nominal p-value=0.880] [Table 4.3-2]. The difference between the comparison of proportions and the time-to-event analysis is probably due to the deviation from proportional hazard assumption. At early follow-up (up to around week 2 post-transplant), there is an excess of risk with letermovir and this is reversed at later follow-up (after around week 2 post-transplant) [Figure 4.3-1]. The difference observed when comparing the proportions during treatment phase (up to week 14 post-transplant + 2 weeks) is due to a difference observed at the later follow-up time.

There were no notable imbalance in the incidence of SAE [Table 4.3-3], and time to the first occurrence of SAE [Table 4.3-4]. The KM curves are shown in [Figure 4.3-2].

3.4 Engraftment

The proportions of subjects with engraftment in the ASaT population. The incidence rates are lower in the letermovir group compared to the placebo groups through week 14 (nominal two-sided p-value=0.263), and week 24 (nominal two-sided p-value=0.263) post-transplant.

Table 4.4-2 shows the analysis of time to engraftment in the ASaT population. The event rate is lower in the letermovir group compared to the placebo groups through week 24 post-transplant (nominal two-sided p-value=0.298, Wald test).

Figure 4.4-1 shows the corresponding K-M curves in letermovir and placebo groups through week 24 post-transplant (nominal two-sided p-value=0.290, stratified log-rank test).

3.5 Bacterial and Fungal Opportunistic Infections

Table 4.5-1 shows the proportions of subjects with bacterial and/or fungal opportunistic infections in the FAS population. The incidence rates are lower in the letermovir group compared to the placebo groups through week 14 (nominal two-sided p-value=0.809), week 24 (nominal two-sided p-value=0.807), and week 48 (nominal two-sided p-value=0.740) post-transplant.

3.6 Use of Systemic Antibacterials

Table 4.6-1 shows the proportions of subjects with antibacterials for systemic use in the FAS population. The incidence rates are lower in the letermovir group compared to the placebo groups through week 14 (nominal two-sided p-value=0.096), week 24 (nominal two-sided p-value=0.186), and week 48 (nominal two-sided p-value=0.364) post-transplant.

3.7 Use of Systemic Antimycotics

Table 4.7-1 shows the proportions of subjects with antimycotics for systemic use in the FAS population. The incidence rates are lower in the letermovir group compared to the placebo groups through week 14 (nominal two-sided p-value=0.714), week 24 (nominal two-sided p-value=0.755), and week 48 (nominal two-sided p-value=0.675) post-transplant.

3.8 Use of Intravenous Antibiotics

The proportions of subjects with the use of IV antibiotics in the FAS population are comparable in the letermovir and the placebo group. In general, the duration of IV antibiotics use was slightly longer in the placebo group compared to the letermovir group [Table 4.8-1]. However, these proportions and duration of treatment should be interpreted with caution due to subjects' discontinuation (including deaths) throughout the study. Restricting to only subjects who were on IV antibiotics, the duration of use among subjects in the placebo group was substantially longer than those in the letermovir group [Table 4.8-2].

3.9 Hospital admissions

3.9.1 Length of Stay (LOS)

The results for the analysis of the length of any hospital admission (re-hospitalisation) are provided in Section 4.9.1. Four sets of analysis were performed:

- 1) The first set of analyses was done in all subjects. In this analysis, the LOS would be affected by subjects who were not re-hospitalised during the time period (length of stay equal to 0 in these patients); and therefore describes the average overall effect of treatment on LOS of re-hospitalisation post-transplant having received either letermovir prophylaxis or placebo.
- 2) The second set of analysis was done in all subjects who were re-hospitalised only. In this analysis, the LOS was conditional on being re-hospitalised; and therefore

- describes the effect of treatment on LOS if a subject were re-hospitalised. Subjects who were not re-hospitalised were considered as not relevant subjects and they were excluded from the analysis.
- 3) The third set of analysis was done in all subjects who were still in the study during the specific time window (week 24 or week 48), i.e. they had not discontinued from the study (subjects may have discontinued from the treatment). In this analysis, only subjects with complete observation period up to the time window were included to estimate the effect of treatment on LOS avoiding the influence of shorter LOS due to early discontinuation or deaths. The analysis describes the average overall effect of treatment on LOS of re-hospitalisation given there were no unobserved hospital admissions. However, due to losses, the sample sizes were much smaller than in the first scenario.
 - 4) The fourth set of analysis was done in a restricted number of subjects as described in both scenario 2 and 3 above.

The average length of stay for re-hospitalisation was generally shorter in the letermovir group compared to the placebo group, ranging from 0 to 9 days shorter, across the different analysis scenarios. There were no notable differences between the two treatment groups in terms of the length of stay in hospital following the initial hospitalisation.

The difference in cumulative LOS between letermovir and placebo among all subjects through week 24 post-transplant and through week 48 post-transplant are presented in Table 4.9-1 and Table 4.9-2, respectively. The LOS was generally shorter in the letermovir group compared to the placebo group.

The difference in cumulative LOS between letermovir and placebo among all subjects, who were re-hospitalised through week 24 post-transplant and through week 48 post-transplant, are presented in Table 4.9-3 and Table 4.9-4, respectively. The LOS was generally shorter in the letermovir group compared to the placebo group.

The difference in cumulative LOS between letermovir and placebo among all subjects, who had not been discontinued by that time window through week 24 post-transplant and through week 48 post-transplant, are presented in Table 4.9-5 and Table 4.9-6, respectively. The LOS was generally shorter in the letermovir group compared to the placebo group.

The difference in cumulative LOS between letermovir and placebo among all subjects, who were re-hospitalised and had not been discontinued by that time window through week 24 post-transplant and through week 48 post-transplant, are presented in Table 4.9-7 and Table 4.9-8, respectively. The LOS was generally shorter in the letermovir group compared to the placebo group.

3.9.2 Rates of Re-Hospitalisation for CMV Infection

The results from the analysis of the rates of re-hospitalisation for CMV infection are provided in Section 4.9.2. A Poisson model was fitted because there was no evidence of over-dispersion in the data. The incidence rates were calculated as 25 person-years, which is equivalent to following up 100 subjects for 0.25 years or ~14 weeks (treatment duration). The rate of re-hospitalisation was considerably lower in the letermovir group compared to the placebo group. Sensitivity analysis using the zero-inflated Poisson models demonstrated that the planned covariates for the zero logit model did not have good fit; and therefore a null zero model was fitted. However, Vuong test suggested that the zero-inflated Poisson model is not a better model and produced very similar estimates when compared to the main Poisson model. In this case, the Poisson regression model is favoured.

The rates of re-hospitalisation for CMV infection through week 24 post-transplant and through week 48 post-transplant are presented in Table 4.9-9 and Table 4.9-10, respectively. The adjusted incidence rates of re-hospitalisation for CMV infection through week 24 post-transplant are 1.48 per 25-person-years [95% confidence intervals (CI) 0.74, 2.98] and 3.65 per 25-person-years [95% CI 1.89, 7.07] in the letermovir group and placebo group, respectively. Through week 48 post-transplant, the incidence rates are 1.05 per 25-person-years [95% CI 0.56, 1.97] and 3.01 per 25-person-years [95% CI 1.71, 5.28] in the letermovir group and placebo group, respectively. Notable results are:

- The incidence rates ratio (IRR) for letermovir versus placebo through week 24 post-transplant is 0.41 [95% CI 0.18, 0.93; nominal p-value = 0.032], which is equivalent to an average 59% reduction in incidence rates of re-hospitalisation for CMV infection.
- The incidence rates ratio (IRR) for letermovir versus placebo through week 48 post-transplant is 0.35 [95% CI 0.16, 0.75; nominal p-value = 0.007], which is equivalent to an average 65% reduction in incidence rates of re-hospitalisation for CMV infection.

The results from the sensitivity analysis of rates of re-hospitalisation for CMV infection through week 24 post-transplant and through week 48 post-transplant are very similar to the main Poisson model discussed above. The results are presented in Table 4.9-11 and Table 4.9-12, respectively.

4.0 TABLES AND FIGURES

4.1 Clinically Significant CMV Infection

Table 4.1-1
Summary of Subjects with Clinically Significant CMV Infection Through Week 24 Post-Transplant
(Full Analysis Set)

Study: PN001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patients with Event n (%)	N ^b	Patients with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	p-Value ^d
Clinically Significant CMV Infection						
Through Week 14 Post-Transplant	325	62 (19.1)	170	85 (50.0)	0.38 [0.29; 0.49]	< 0.001
Through Week 24 Post-Transplant	325	122 (37.5)	170	103 (60.6)	0.61 [0.51; 0.74]	< 0.001

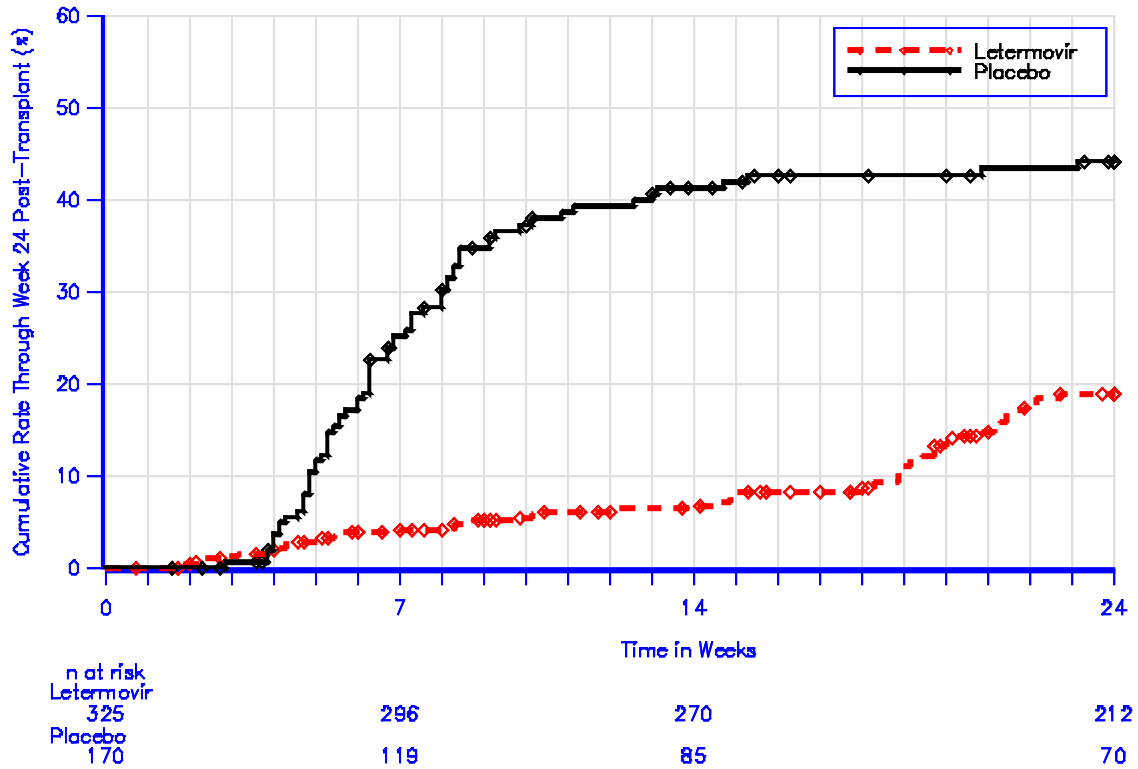
a: Database Cutoff Date: 24Jan2017
b: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
c: Peto-Odds Ratio instead of Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell, stratified by risk factor group (high vs low) where the common Odds Ratio and common Relative Risk across strata are calculated using the Peto method and the Mantel-Haenszel method, respectively. Approach to handling missing values is the Non-Completer=Failure (NC=F) approach, where event was defined as all subjects who developed clinically significant CMV infection or prematurely discontinued from the study or had a missing outcome through Week 14/Week 24 post-transplant visit window
d: Two-sided p-value based on Wald test
CI: confidence interval.

Table 4.1-2
Time to Onset of Clinically Significant CMV Infection Through Week 24 Post-Transplant
(Full Analysis Set)

Study: PN001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patients with Event n (%)	Median Time ^c in Weeks [95 %-CI]	N ^b	Patients with Event n (%)	Median Time ^c in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^d [95 %-CI]	p-Value ^{d,e}
Time to Clinically significant CMV infection at week 24								

a: Database Cutoff Date: 24JAN2017
b: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
c: Kaplan-Meier method
d: Cox proportional hazard model, stratified by risk factor group (high vs low)
e: Two-sided p-value based on Wald test
CI: confidence interval.

Figure 4.1-1
Kaplan-Meier Plot of Time to Onset of Clinically Significant CMV Infection Through Week
24 Post-Transplant
(Full Analysis Set)



Database Cutoff Date: 24JAN2017

4.2 All-Cause Mortality

Table 4.2-1
Summary of Subjects with All-Cause Mortality Through Week 48 Post-Transplant
(Full Analysis Set)

Study: PN001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
All-Cause Mortality	N ^b	Patients with Event n (%)	N ^b	Patients with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	p-Value ^d
Through Week 14 Post-Transplant	325	17 (5.2)	170	12 (7.1)	0.71 [0.35; 1.44]	0.343
Through Week 24 Post-Transplant	325	32 (9.8)	170	27 (15.9)	0.60 [0.38; 0.97]	0.037
Through Week 48 Post-Transplant	325	61 (18.8)	170	40 (23.5)	0.78 [0.55; 1.11]	0.167

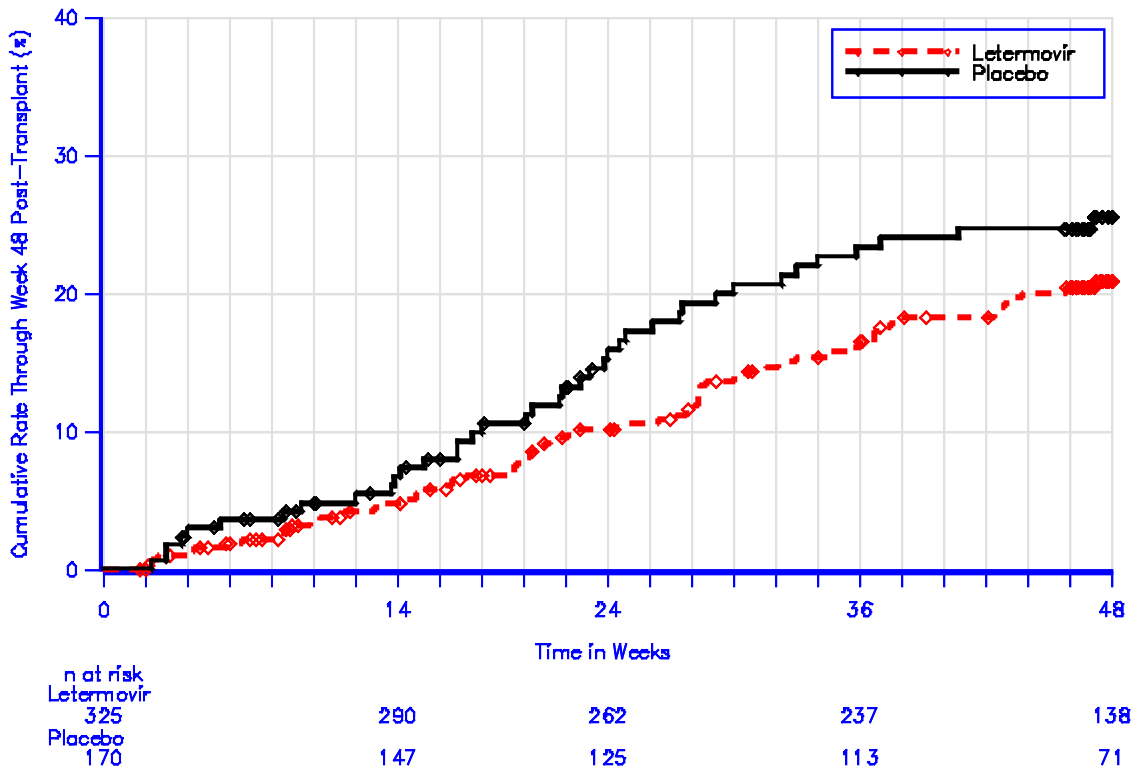
a: Database Cutoff Date: 24Jan2017
b: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
c: Peto-Odds Ratio instead of Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell, stratified by risk factor group (high vs low) where the common Odds Ratio and common Relative Risk across strata are calculated using the Peto method and the Mantel-Haenszel method, respectively
d: Two-sided p-value based on Wald test
CI: confidence interval.

Table 4.2-2
Time to All-Cause Mortality Through Week 48 Post-Transplant
(Full Analysis Set)

Study: PN001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patients with Event n (%)	Median Time ^c in Weeks [95 %-CI]	N ^b	Patients with Event n (%)	Median Time ^c in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^d [95 %-CI]	p-Value ^{d,e}
Time to All-Cause Mortality	325	61 (18.8)	Not reached [-; -]	170	40 (23.5)	Not reached [52.6; -]	0.73 [0.49; 1.09]	0.124

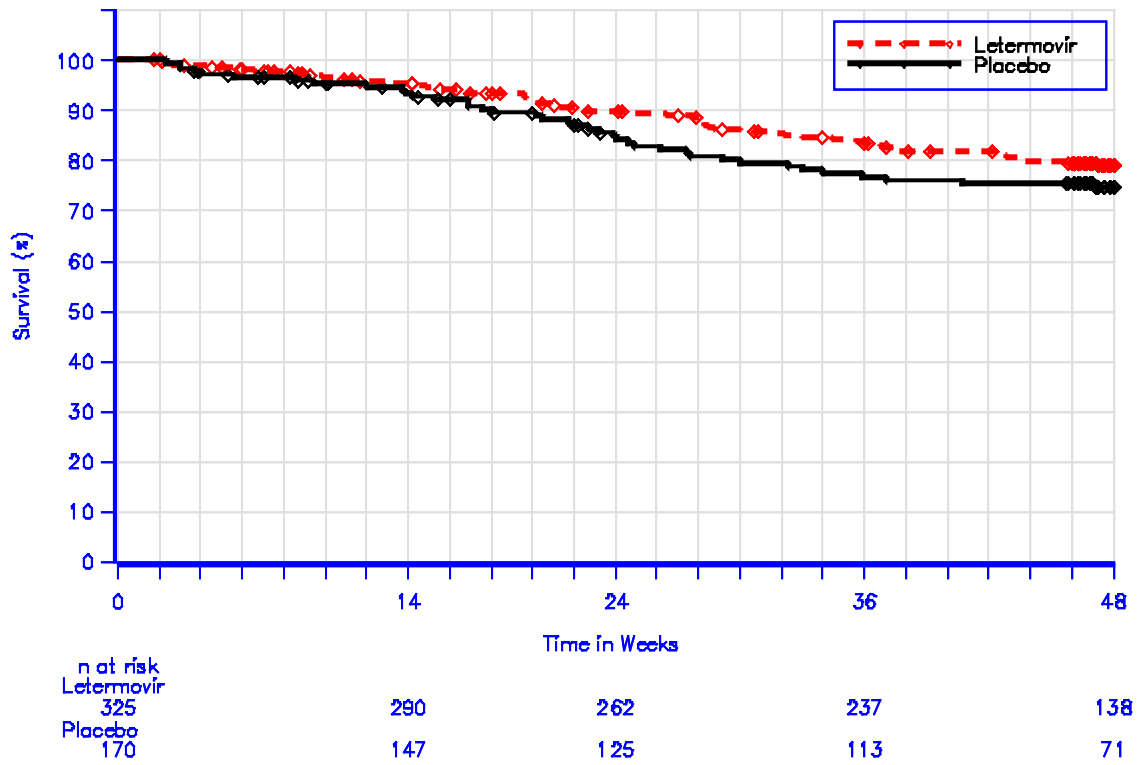
a: Database Cutoff Date: 24JAN2017
b: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
c: Kaplan-Meier method
d: Cox proportional hazard model, stratified by risk factor group (high vs low)
e: Two-sided p-value based on Wald test
CI: confidence interval.

Figure 4.2-1
Kaplan-Meier Plot of Time to All-Cause Mortality Through Week 48 Post-Transplant
(Full Analysis Set)



Database Cutoff Date: 24JAN2017

Figure 4.2-2
Kaplan-Meier Plot of Time to All-Cause Mortality Through Week 48 Post-Transplant
(Full Analysis Set)



Database Cutoff Date: 24JAN2017

4.2.1 Post-Study Mortality

Table 4.2-3
Time to All-Cause Mortality (Including Post-Study Deaths) Through Week 24 Post-Transplant (Full Analysis Set)

Study: PN001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patients with Event	Median Time ^c in Weeks	N ^b	Patients with Event	Median Time ^c in Weeks	Hazard Ratio ^d	p-Value ^{d,e}
		n (%)	[95 %-CI]		n (%)	[95 %-CI]		
Time to All-Cause Mortality at Week 24 Including Deaths Collected Post-Study	325	40 (12.3)	Not reached [-; -]	170	32 (18.8)	Not reached [-; -]	0.62 [0.39; 0.98]	0.042

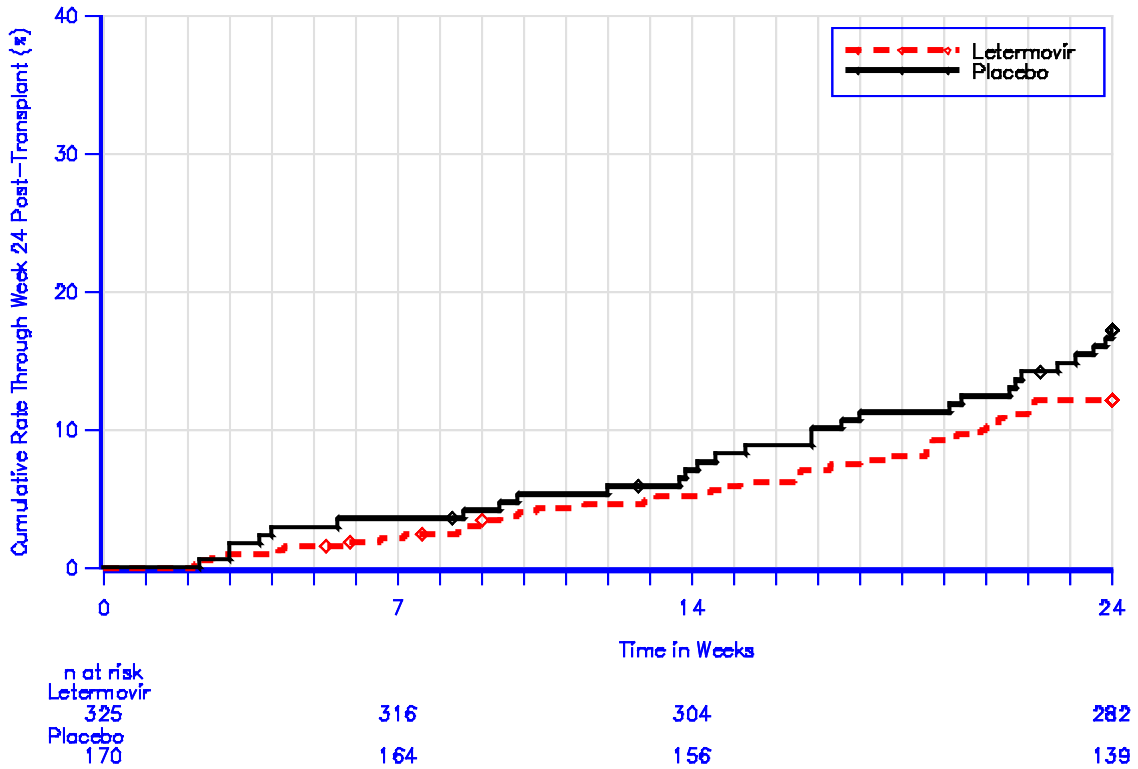
a: Database Cutoff Date: 24JAN2017
b: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
c: Kaplan-Meier method
d: Cox proportional hazard model, stratified by risk factor group (high vs low)
e: Two-sided p-value based on Wald test
Post-study information includes mortality status collected after a subject had prematurely withdrawn from the study
CI: confidence interval.

Table 4.2-4
Time to All-Cause Mortality (Including Post-Study Deaths) Through Week 48 Post-Transplant (Full Analysis Set)

Study: PN001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patients with Event	Median Time ^c in Weeks	N ^b	Patients with Event	Median Time ^c in Weeks	Hazard Ratio ^d	p-Value ^{d,e}
		n (%)	[95 %-CI]		n (%)	[95 %-CI]		
Time to All-Cause Mortality Including Deaths Collected Post-Study	325	76 (23.4)	Not reached [-; -]	170	46 (27.1)	Not reached [-; -]	0.79 [0.55; 1.14]	0.214

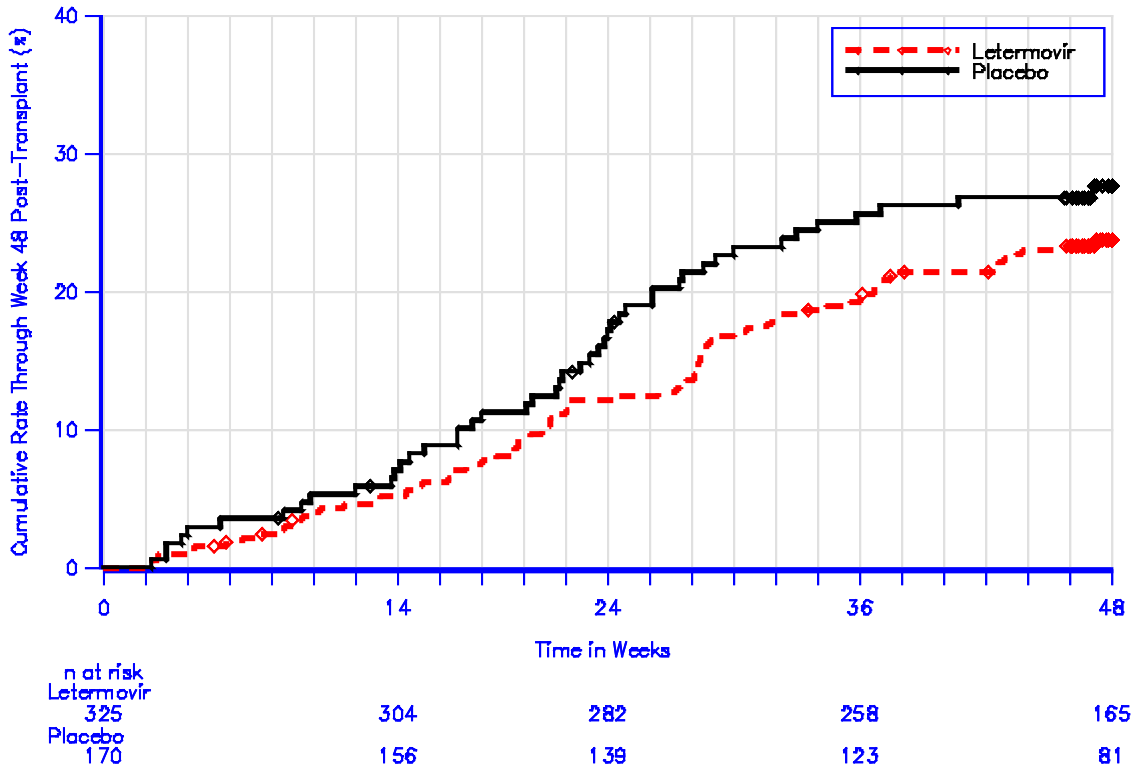
a: Database Cutoff Date: 24JAN2017
b: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
c: Kaplan-Meier method
d: Cox proportional hazard model, stratified by risk factor group (high vs low)
e: Two-sided p-value based on Wald test
Post-study information includes mortality status collected after a subject had prematurely withdrawn from the study
CI: confidence interval.

Figure 4.2-3
Kaplan-Meier Plot of Time to All-Cause Mortality (Including Post-Study Deaths) Through
Week 24 Post-Transplant
(Full Analysis Set)



Database Cutoff Date: 24JAN2017

Figure 4.2-4
Kaplan-Meier Plot of Time to All-Cause Mortality (Including Post-Study Deaths) Through
Week 48 Post-Transplant
(Full Analysis Set)



Database Cutoff Date: 24JAN2017

4.3 Adverse Events

4.3.1 Any Adverse Events

Table 4.3-1
Summary of Subjects with Adverse Events During Treatment Phase
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(All-Subjects-as-Treated)

Study: PN001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patients with Event n (%)	N ^b	Patients with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	p-Value ^d
One or more AE during treatment phase	373	365 (97.9)	192	192 (100.0)	0.22 [0.05; 0.94]	0.044

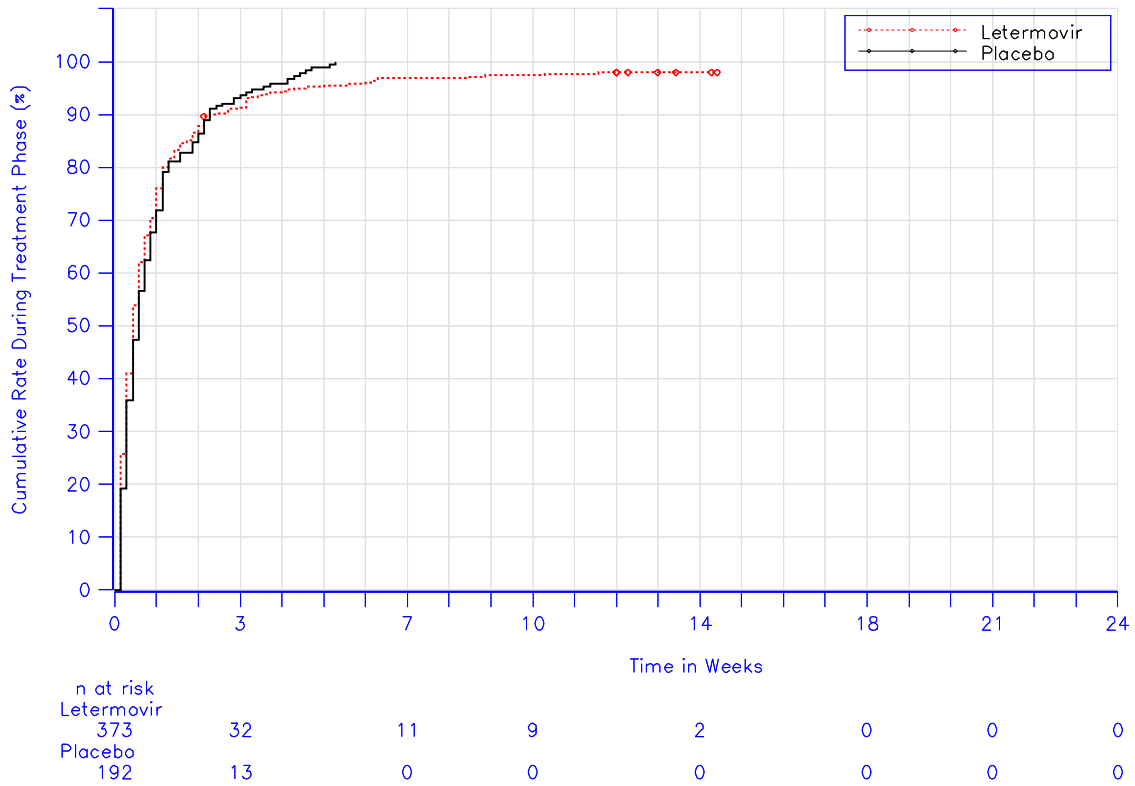
a: Database Cutoff Date: 24Jan2017
b: Number of patients: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Peto-Odds Ratio instead of Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell
d: CSZ method
CI: confidence interval.

Table 4.3-2
Time to First Occurrence of Any Adverse Event During Treatment Phase
(All-Subjects-as-Treated)

Study: PN001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patients with Event n (%)	Median Time ^c in Weeks [95 %-CI]	N ^b	Patients with Event n (%)	Median Time ^c in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^d [95 %-CI]	p-Value ^{d,e}
One or more AE during treatment phase	373	365 (97.9)	0.4 [0.4; 0.6]	192	192 (100.0)	0.6 [0.4; 0.7]	1.01 [0.85; 1.21]	0.880

a: Database Cutoff Date: 24Jan2017
b: Number of patients: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Kaplan-Meier method
d: Cox proportional hazard model
e: Two-sided p-value based on Wald test
CI: confidence interval.

Figure 4.3-1
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Occurrence of Any Adverse Event During Treatment
 Phase
 (All-Subjects-as-Treated)



Database Cutoff Date: 24JAN2017

4.3.2 Serious Adverse Events

Table 4.3-3
Summary of Subjects with Serious Adverse Events During Treatment Phase
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(All-Subjects-as-Treated)

Study: PN001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patients with Event n (%)	N ^b	Patients with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	p-Value ^d
SAE during treatment phase	373	166 (44.5)	192	92 (47.9)	0.93 [0.77; 1.12]	0.450

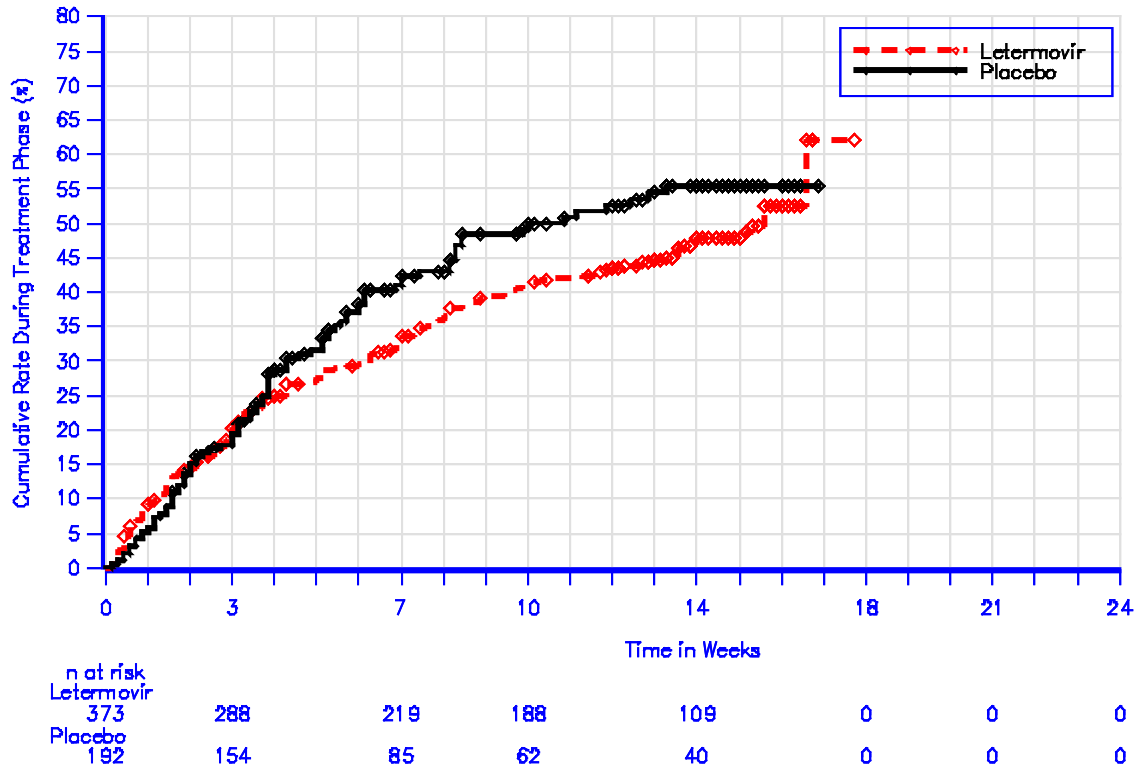
a: Database Cutoff Date: 24Jan2017
b: Number of patients: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Peto-Odds Ratio instead of Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell
d: CSZ method
CI: confidence interval.

Table 4.3-4
Time to First Occurrence of Serious Adverse Event During Treatment Phase
(All-Subjects-as-Treated)

Study: PN001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patients with Event n (%)	Median Time ^c in Weeks [95 %-CI]	N ^b	Patients with Event n (%)	Median Time ^c in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^d [95 %-CI]	p-Value ^{de}
SAE during treatment phase	373	166 (44.5)	15.6 [13.0; -]	192	92 (47.9)	10.9 [7.0; -]	0.83 [0.64; 1.07]	0.155

a: Database Cutoff Date: 24JAN2017
b: Number of patients: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Kaplan-Meier method
d: Cox proportional hazard model
e: Two-sided p-value based on Wald test
CI: confidence interval.

Figure 4.3-2
Kaplan-Meier Plot of Time to First Occurrence of Serious Adverse Event During Treatment
Phase
(All-Subjects-as-Treated)



Database Cutoff Date: 24JAN2017

4.4 Engraftment

Table 4.4-1
Summary of Subjects with Engraftment Through Week 24 Post-Transplant
(All-Subjects-as-Treated)

Study: PN001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patients with Event n (%)	N ^b	Patients with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	p-Value ^d
Through Week 14 Post-Transplant	373	358 (96.0)	192	180 (93.8)	1.02 [0.98; 1.07]	0.263
Through Week 24 Post-Transplant	373	358 (96.0)	192	180 (93.8)	1.02 [0.98; 1.07]	0.263

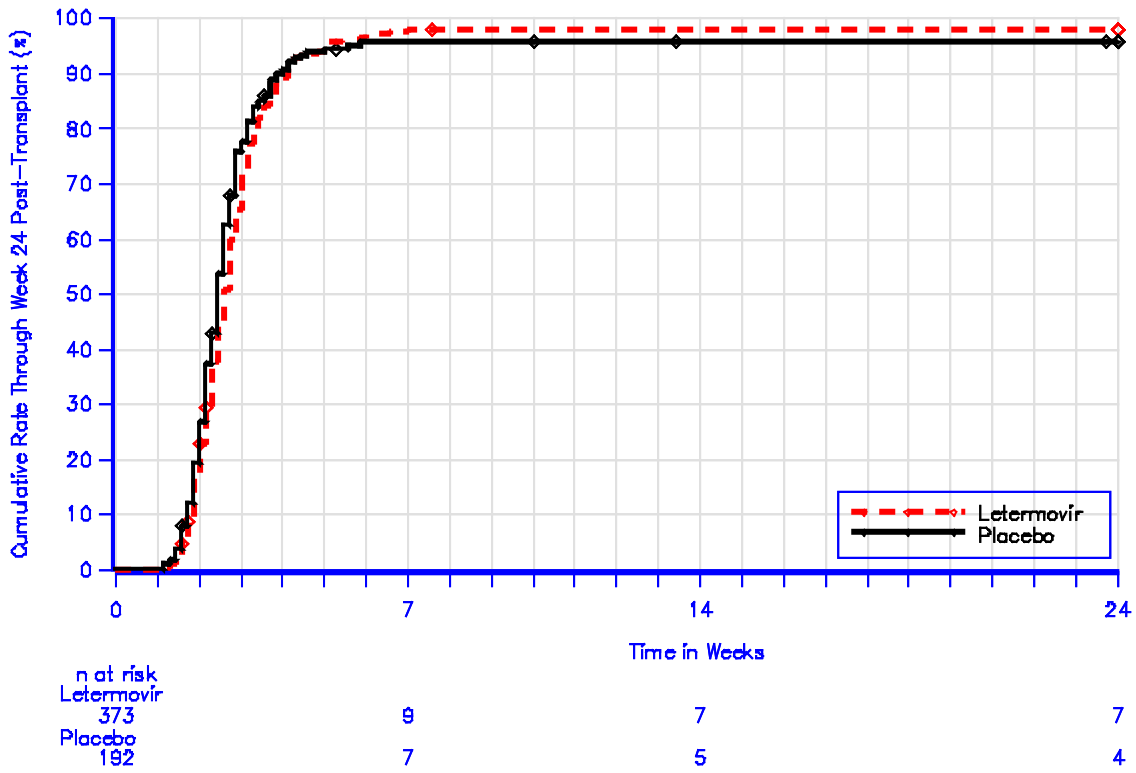
a: Database Cutoff Date: 24Jan2017
b: Number of patients: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Peto-Odds Ratio instead of Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell, stratified by risk factor group (high vs low) where the common Odds Ratio and common Relative Risk across strata are calculated using the Peto method and the Mantel-Haenszel method, respectively
d: Two-sided p-value based on Wald test
CI: confidence interval.

Table 4.4-2
Time to Engraftment Through Week 24 Post-Transplant
(All-Subjects-as-Treated)

Study: PN001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patients with Event n (%)	Median Time ^c in Weeks [95 %-CI]	N ^b	Patients with Event n (%)	Median Time ^c in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^d [95 %-CI]	p-Value ^{d,e}
Time to Engraftment at week 24	373	358 (96.0)	2.6 [2.6; 2.7]	192	180 (93.8)	2.4 [2.3; 2.6]	0.91 [0.76; 1.09]	0.298

a: Database Cutoff Date: 24JAN2017
b: Number of patients: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Kaplan-Meier method
d: Cox proportional hazard model, stratified by risk factor group (high vs low)
e: Two-sided p-value based on Wald test
CI: confidence interval.

Figure 4.4-1
Kaplan-Meier Plot of Time to Engraftment Through Week 24 Post-Transplant
(All-Subjects-as-Treated)



Database Cutoff Date: 24JAN2017

4.5 Bacterial and Fungal Opportunistic Infections

Table 4.5-1
Summary of Subjects with Bacterial and/or Fungal Opportunistic Infections Through Week 48 Post-Transplant (Full Analysis Set)

Study: PN001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patients with Event n (%)	N ^b	Patients with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	p-Value ^d
Through Week 14 Post-Transplant	325	78 (24.0)	170	38 (22.4)	1.04 [0.75; 1.46]	0.809
Through Week 24 Post-Transplant	325	103 (31.7)	170	51 (30.0)	1.04 [0.78; 1.37]	0.807
Through Week 48 Post-Transplant	325	112 (34.5)	170	55 (32.4)	1.05 [0.80; 1.36]	0.740

a: Database Cutoff Date: 24Jan2017
b: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
c: Peto-Odds Ratio instead of Relative Risk if incidence is $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in at least one cell, stratified by risk factor group (high vs low) where the common Odds Ratio and common Relative Risk across strata are calculated using the Peto method and the Mantel-Haenszel method, respectively
d: Two-sided p-value based on Wald test
CI: confidence interval.

4.6 Use of Systemic Antibacterials

Table 4.6-1
Summary of Subjects with Antibacterials for Systemic Use Through Week 48 Post-Transplant (Full Analysis Set)

Study: PN001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patients with Event n (%)	N ^b	Patients with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	p-Value ^d
Through Week 14 Post-Transplant	325	316 (97.2)	170	169 (99.4)	0.33 [0.09; 1.22]	0.096
Through Week 24 Post-Transplant	325	318 (97.8)	170	169 (99.4)	0.37 [0.09; 1.61]	0.186
Through Week 48 Post-Transplant	325	320 (98.5)	170	169 (99.4)	0.46 [0.08; 2.49]	0.364

a: Database Cutoff Date: 24Jan2017
b: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
c: Peto-Odds Ratio instead of Relative Risk if incidence is $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in at least one cell, stratified by risk factor group (high vs low) where the common Odds Ratio and common Relative Risk across strata are calculated using the Peto method and the Mantel-Haenszel method, respectively
d: Two-sided p-value based on Wald test
CI: confidence interval.

4.7 Use of Systemic Antimycotics

Table 4.7-1
Summary of Subjects with Antimycotics for Systemic Use Through Week 48 Post-Transplant
(Full Analysis Set)

Study: PN001 ^a	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Patients with Event n (%)	N ^b	Patients with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	p-Value ^d
Through Week 14 Post-Transplant	325	261 (80.3)	170	138 (81.2)	0.98 [0.90; 1.08]	0.714
Through Week 24 Post-Transplant	325	282 (86.8)	170	145 (85.3)	1.01 [0.94; 1.09]	0.755
Through Week 48 Post-Transplant	325	288 (88.6)	170	152 (89.4)	0.99 [0.92; 1.05]	0.675

a: Database Cutoff Date: 24Jan2017
b: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
c: Peto-Odds Ratio instead of Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell, stratified by risk factor group (high vs low) where the common Odds Ratio and common Relative Risk across strata are calculated using the Peto method and the Mantel-Haenszel method, respectively
d: Two-sided p-value based on Wald test
CI: confidence interval.

4.8 Use of Intravenous Antibiotics

Table 4.8-1
Summary of Intravenous Antibiotics Use
(Full Analysis Set)

Characteristic	Study: 8228-001	
	Letermovir N ^a =325	Placebo N ^a =170
Number of Intravenous Antibiotics through Week 14 Post-Transplant		
Intravenous Antibiotics	18 (5.5)	6 (3.5)
No Intravenous Antibiotics	307 (94.5)	164 (96.5)
Duration of Intravenous Antibiotics through Week 14 Post-Transplant (Days)		
Mean (SD)	1.3 (6.9)	0.8 (5.7)
Median [Min; Max]	0.0 [0.0; 59.0]	0.0 [0.0; 57.0]
Number of Intravenous Antibiotics through Week 24 Post-Transplant		
Intravenous Antibiotics	21 (6.5)	10 (5.9)
No Intravenous Antibiotics	304 (93.5)	160 (94.1)
Duration of Intravenous Antibiotics through Week 24 Post-Transplant (Days)		
Mean (SD)	1.4 (7.3)	1.7 (9.4)
Median [Min; Max]	0.0 [0.0; 59.0]	0.0 [0.0; 86.0]
Number of Intravenous Antibiotics through Week 48 Post-Transplant		
Intravenous Antibiotics	24 (7.4)	10 (5.9)
No Intravenous Antibiotics	301 (92.6)	160 (94.1)
Duration of Intravenous Antibiotics through Week 48 Post-Transplant (Days)		
Mean (SD)	2.0 (9.6)	2.4 (13.4)
Median [Min; Max]	0.0 [0.0; 82.0]	0.0 [0.0; 129.0]
a: Number of patients: Full Analysis Set (FAS) (Database Cutoff Date: 24Jan2017).		

Table 4.8-2
Summary of Intravenous Antibiotics Use Among Users
(Full Analysis Set)

Characteristic	Study: 8228-001	
	Letermovir N ^a =325	Placebo N ^a =170
Number of Intravenous Antibiotics through Week 14 Post-Transplant		
Intravenous Antibiotics	18 (5.5)	6 (3.5)
No Intravenous Antibiotics	307 (94.5)	164 (96.5)
Duration of Intravenous Antibiotics through Week 14 Post-Transplant (Days)		
Subjects with data	18	6
Mean (SD)	23.1 (19.4)	22.8 (22.1)
Median [Min; Max]	15.0 [2.0; 59.0]	9.0 [8.0; 57.0]
Number of Intravenous Antibiotics through Week 24 Post-Transplant		
Intravenous Antibiotics	21 (6.5)	10 (5.9)
No Intravenous Antibiotics	304 (93.5)	160 (94.1)
Duration of Intravenous Antibiotics through Week 24 Post-Transplant (Days)		
Subjects with data	21	10
Mean (SD)	22.4 (19.5)	29.1 (27.6)
Median [Min; Max]	16.0 [1.0; 59.0]	14.0 [4.0; 86.0]
Number of Intravenous Antibiotics through Week 48 Post-Transplant		
Intravenous Antibiotics	24 (7.4)	10 (5.9)
No Intravenous Antibiotics	301 (92.6)	160 (94.1)
Duration of Intravenous Antibiotics through Week 48 Post-Transplant (Days)		
Subjects with data	24	10
Mean (SD)	27.7 (23.7)	40.6 (40.8)
Median [Min; Max]	19.5 [1.0; 82.0]	30.5 [4.0; 129.0]
a: Number of patients: Full Analysis Set (FAS) (Database Cutoff Date: 24Jan2017).		

4.9 Hospital admissions

4.9.1 Length of Stay (LOS)

Table 4.9-1
Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 24 Post-Transplant
(Full Analysis Set)

Study: PN001	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	Mean Difference ^c [95% CI]	p-Value ^c
Cumulative Re-Hospitalisation Days	325	325	14.83 [11.73, 17.94]	170	170	16.66 [12.40, 20.92]	-1.83 [-6.86, 3.21]	0.477

a: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
b: Number of patients with data available for the analysis (Full Analysis Set)
c: Based on a multiple linear regression model containing treatment group, and risk factor group (high vs low) as covariates
Database Cutoff Date: 24Jan2017
CI: confidence interval; LS: Least Squares.

Table 4.9-2
 Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 48 Post-Transplant
 (Full Analysis Set)

Study: PN001	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	Mean Difference ^c [95% CI]	p-Value ^c
Cumulative Re-Hospitalisation Days	325	325	19.62 [15.77, 23.47]	170	170	22.70 [17.42, 27.99]	-3.08 [-9.33, 3.16]	0.333

a: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
 b: Number of patients with data available for the analysis (Full Analysis Set)
 c: Based on a multiple linear regression model containing treatment group, and risk factor group (high vs low) as covariates
 Database Cutoff Date: 24Jan2017
 CI: confidence interval; LS: Least Squares.

Table 4.9-3
Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 24 Post-Transplant
Subjects who were hospitalised
(Full Analysis Set)

Study: PN001	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	Mean Difference ^c [95% CI]	p-Value ^c
Cumulative Re-Hospitalisation Days	325	159	29.07 [23.88, 34.26]	170	95	28.72 [21.93, 35.50]	0.35 [-7.93, 8.63]	0.934

a: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
b: Number of patients with data available for the analysis (Full Analysis Set)
c: Based on a multiple linear regression model containing treatment group, and risk factor group (high vs low) as covariates
Database Cutoff Date: 24Jan2017
CI: confidence interval; LS: Least Squares.

Table 4.9-4
Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 48 Post-Transplant
Subjects who were hospitalised
(Full Analysis Set)

Study: PN001	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	Mean Difference ^c [95% CI]	p-Value ^c
Cumulative Re-Hospitalisation Days	325	181	33.37 [27.55, 39.19]	170	103	35.86 [28.03, 43.68]	-2.48 [-11.97, 7.00]	0.607

a: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
b: Number of patients with data available for the analysis (Full Analysis Set)
c: Based on a multiple linear regression model containing treatment group, and risk factor group (high vs low) as covariates
Database Cutoff Date: 24Jan2017
CI: confidence interval; LS: Least Squares.

Table 4.9-5
Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 24 Post-Transplant
Subjects who had not discontinued from the study by that timepoint
(Full Analysis Set)

Study: PN001	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	Mean Difference ^c [95% CI]	p-Value ^c
Cumulative Re-Hospitalisation Days	325	266	14.76 [11.25, 18.26]	170	129	16.26 [11.24, 21.28]	-1.50 [-7.31, 4.31]	0.612

a: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
b: Number of patients with data available for the analysis (Full Analysis Set)
c: Based on a multiple linear regression model containing treatment group, and risk factor group (high vs low) as covariates
Database Cutoff Date: 24Jan2017
CI: confidence interval; LS: Least Squares.

Table 4.9-6
Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 48 Post-Transplant
Subjects who had not discontinued from the study by that timepoint
(Full Analysis Set)

Study: PN001	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	Mean Difference ^c [95% CI]	p-Value ^c
Cumulative Re-Hospitalisation Days	325	221	15.30 [11.13, 19.46]	170	110	19.29 [13.45, 25.14]	-4.00 [-10.75, 2.76]	0.246

a: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
b: Number of patients with data available for the analysis (Full Analysis Set)
c: Based on a multiple linear regression model containing treatment group, and risk factor group (high vs low) as covariates
Database Cutoff Date: 24Jan2017
CI: confidence interval; LS: Least Squares.

Table 4.9-7
Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 24 Post-Transplant
Subjects who were hospitalised and who had not discontinued from the study by that timepoint
(Full Analysis Set)

Study: PN001	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	Mean Difference ^c [95% CI]	p-Value ^c
Cumulative Re-Hospitalisation Days	325	120	30.79 [24.47, 37.12]	170	64	30.83 [22.06, 39.60]	-0.04 [-10.50, 10.42]	0.994

a: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
b: Number of patients with data available for the analysis (Full Analysis Set)
c: Based on a multiple linear regression model containing treatment group, and risk factor group (high vs low) as covariates
Database Cutoff Date: 24Jan2017
CI: confidence interval; LS: Least Squares.

Table 4.9-8
Analysis of Cumulative Re-Hospitalisation days after Transplant Through Week 48 Post-Transplant
Subjects who were hospitalised and who had not discontinued from the study by that timepoint
(Full Analysis Set)

Study: PN001	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	N ^a	N ^b	LS Mean ^c [95% CI]	Mean Difference ^c [95% CI]	p-Value ^c
Cumulative Re-Hospitalisation Days	325	110	28.27 [21.18, 35.37]	170	53	37.12 [26.86, 47.38]	-8.85 [-20.89, 3.19]	0.150

a: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
b: Number of patients with data available for the analysis (Full Analysis Set)
c: Based on a multiple linear regression model containing treatment group, and risk factor group (high vs low) as covariates
Database Cutoff Date: 24Jan2017
CI: confidence interval; LS: Least Squares.

4.9.2 Rates of Admission for CMV Infection

Table 4.9-9
Analysis of Rates of Re-Hospitalisation for CMV Infection after Transplant Through Week 24 Post-Transplant
(Full Analysis Set)

Study: PN001	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^a	N ^b	Incidence Rates ^c [95% CI]	N ^a	N ^b	Incidence Rates ^c [95% CI]	Incidence Rates Ratio ^c [95% CI]	p-Value ^c
Re-hospitalisation for CMV Infection	325	325	1.48 [0.74, 2.98]	170	170	3.65 [1.89, 7.07]	0.41 [0.18, 0.93]	0.032
<p>a: Number of patients: Full Analysis Set (FAS) b: Number of patients with data available for the analysis (Full Analysis Set) c: Based on a Poisson regression model containing treatment group, and risk factor group (high vs low) as covariates. Incidence rates per 25 person-years, with person-years calculated based on the observation period. Twenty-five person-years is equivalent to following up 100 subjects for 0.25 years (~14 Weeks). Database Cutoff Date: 24Jan2017 CI: confidence interval; CMV: cytomegalovirus.</p>								

Table 4.9-10
Analysis of Rates of Re-Hospitalisation for CMV Infection after Transplant Through Week 48 Post-Transplant
(Full Analysis Set)

Study: PN001	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^a	N ^b	Incidence Rates ^c [95% CI]	N ^a	N ^b	Incidence Rates ^c [95% CI]	Incidence Rates Ratio ^c [95% CI]	p-Value ^c
Re-hospitalisation for CMV Infection	325	325	1.05 [0.56, 1.97]	170	170	3.01 [1.71, 5.28]	0.35 [0.16, 0.75]	0.007

a: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
b: Number of patients with data available for the analysis (Full Analysis Set)
c: Based on a Poisson regression model containing treatment group, and risk factor group (high vs low) as covariates. Incidence rates per 25 person-years, with person-years calculated based on the observation period. Twenty-five person-years is equivalent to following up 100 subjects for 0.25 years (~14 Weeks).
Database Cutoff Date: 24Jan2017
CI: confidence interval; CMV: cytomegalovirus.

Table 4.9-11
Analysis of Rates of Re-Hospitalisation for CMV Infection after Transplant Through Week 24 Post-Transplant
Zero-Inflated Model
(Full Analysis Set)

Study: PN001	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^a	N ^b	Incidence Rates ^c [95% CI]	N ^a	N ^b	Incidence Rates ^c [95% CI]	Incidence Rates Ratio ^c [95% CI]	p-Value ^c
Re-hospitalisation for CMV Infection	325	325	2.15 [0.28, 16.38]	170	170	5.30 [0.72, 39.17]	0.41 [0.18, 0.94]	0.035

a: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
b: Number of patients with data available for the analysis (Full Analysis Set)
c: Based on a Zero-Inflated Poisson regression model containing treatment group, and risk factor group (high vs low) as covariates. Incidence rates per 25 person-years, with person-years calculated based on the observation period. Twenty-five person-years is equivalent to following up 100 subjects for 0.25 years (~14 Weeks).
Database Cutoff Date: 24Jan2017
CI: confidence interval; CMV: cytomegalovirus.

Table 4.9-12
Analysis of Rates of Re-Hospitalisation for CMV Infection after Transplant Through Week 48 Post-Transplant
Zero-Inflated Model
(Full Analysis Set)

Study: PN001	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N ^a	N ^b	Incidence Rates ^c [95% CI]	N ^a	N ^b	Incidence Rates ^c [95% CI]	Incidence Rates Ratio ^c [95% CI]	p-Value ^c
Re-hospitalisation for CMV Infection	325	325	2.47 [0.59, 10.33]	170	170	7.17 [1.76, 29.22]	0.34 [0.15, 0.77]	0.010

a: Number of patients: Full Analysis Set (FAS)
b: Number of patients with data available for the analysis (Full Analysis Set)
c: Based on a Zero-Inflated Poisson regression model containing treatment group, and risk factor group (high vs low) as covariates. Incidence rates per 25 person-years, with person-years calculated based on the observation period. Twenty-five person-years is equivalent to following up 100 subjects for 0.25 years (~14 Weeks).
Database Cutoff Date: 24Jan2017
CI: confidence interval; CMV: cytomegalovirus.

5.0 BIBLIOGRAPHY

There are no sources in the current document.

6.0 APPENDICES

6.1 Statistical Analysis Plan

6.1.1 Analysis of Incidence Rates (*Efficacy endpoints*)

Efficacy endpoints include all endpoints, except adverse events and hospital admissions.

To estimate the effect of MK-8228 vs. Placebo on the incidence rate of an event (e.g. clinically significant CMV infection), the stratum-adjusted Mantel-Haenszel method for risk ratio (RR) will be used to compare the two treatment groups with respect to the proportion of subjects with the event at specified timepoints. In the case when there is no event in both treatment arms, no summary statistics will be reported. In the case where the incidence rates are 100% in both treatment arms, RR of 1 will be reported without any confidence intervals.

The stratification factor of high/low CMV risk will be included in the analysis. Cochran Mantel-Haenszel (CMH) method will be used to calculate the overall RR across strata.

In the situation when the event rate is $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in at least one treatment arm, the stratified Peto odds ratio (OR) will be calculated. The stratification factor of high/low CMV risk as above will be included in the analysis. Peto's method will be used to calculate the overall OR across strata.

Due to the large number of study centers, center will not be included as stratification factor in the analysis. The p-value will be calculated using Wald test based on the overall $\log RR$ or $\log OR$ and their standard error.

6.1.2 Analysis of Incidence Rates (*Safety endpoints*)

Safety endpoints include all endpoints on adverse events.

To estimate the effect of MK-8228 vs. Placebo on the incidence rate of an event (e.g. one or more adverse events), the risk ratio (RR) will be calculated and used to compare the two treatment groups with respect to the proportion of subjects with the event at specified timepoints. In the case when there is no event in both treatment arms, no summary statistics will be reported. In the case where the incidence rates are 100% in both treatment arms, RR of 1 will be reported without any confidence intervals.

In the situation when the event rate is $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in at least one treatment arm, the Peto odds ratio will be calculated.

As per study protocol, the safety analyses will not be stratified. The p-value will be calculated using the exact CSZ method.

6.1.3 Analysis of Time-To-Event Endpoints

The time to onset of an event (e.g. clinically significant CMV infection) will be calculated in days, from the day of randomization to the day of onset as defined in the protocol. The effect of MK-8228 vs. Placebo on the hazard of an event (probability of an event at a given time) will be estimated using the Cox proportional hazard model, stratified by high/low risk factor and adjusted for treatment arms. The Wald's test will be used to test the difference between treatment arms, and ties will be handled using the Efron's method.

The cumulative probability of an event up to a given time will be analyzed using the non-parametric Kaplan-Meier method, stratified by high/low risk factor. The Kaplan-Meier curve will be plotted by treatment. The longest relevant timepoint for a particular endpoint will be used for the Kaplan-Meier curve. The p-value for the between group difference in time to onset of an event will be calculated using the stratified log-rank test, and will be provided for Week 14 post-transplant, Week 24 post-transplant, and Week 48 post-transplant.

6.1.4 Cumulative re-hospitalisation length of stay (LOS)

A multiple linear regression model will be fitted by visit week, with high/low risk of CMV infection stratum, and treatment group as covariates. The least square (LS) means of the LOS by visit week and treatment group will be estimated. The between-group mean difference and its 95% confidence intervals will be presented alongside the nominal p-value by visit week. The analysis will be carried out for all subjects in the FAS population, and only among subjects who were hospitalised, and additionally by subset of subjects who had not discontinued from the study by week 24 and week 48, respectively.

6.1.5 Rate of readmission for CMV infection

A multiple Poisson regression model will be fitted by visit week, with high/low risk of CMV infection stratum, and treatment group as covariates, with the log-person-years as an offset. Over-dispersion of the form $\mu + k\mu^2$ will be tested for the negative binomial dispersion parameter $k = 0$. In the case when there is an over-dispersion, a negative binomial model will be fitted; otherwise a Poisson model will be fitted. The (exponential of) least square (LS) means of the rate of readmission per 25 person-years (~100 days or ~14 weeks) by visit week and treatment group will be estimated. The incidence rates ratio between groups and its 95% confidence intervals will be presented alongside the nominal p-value by visit week.

A sensitivity analysis using zero-inflated model will be fitted using the same covariates. Adjustment for the zero model will be explored using any hospitalisation, re-hospitalisation for CMV infection, and whether subjects had died prior to the time point (death). Only covariates that are predictive for the zero counts (nominal p-value < 0.05) will be included in the final model.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af letermovir til forebyggelse af cytomegalovirus-reakivering hos recipienter af alloge h ematopoietisk stamcelletransplantation

Handelsnavn	PREVYMIS
Generisk navn	Letermovir
Firma	MSD Danmark ApS
ATC-kode	J05AX18
Virkningsmekanisme	Letermovir h�ammer cytomegalovirus (CMV) DNA-terminase-komplekset, der kr�eves til spaltning og pakning af virus-DNA, hvorved viral replikation inhiberes.
Administration/dosis	Letermovir er tilg�engelig som 240 mg og 480 mg tabletter til oralt brug og som 240 mg og 480 mg infusionsv�esker til intravenøs infusion. Den anbefalede dosis af letermovir er 480 mg én gang dagligt. Behandling kan startes så tidligt som dag 0 og op til dag 28 efter transplantation og fortsættes frem til dag 100 efter transplantation. Hvis letermovir administreres samtidigt med cyclosporin, b�r doseringen af oral eller intravenøs letermovir nedsættes til 240 mg én gang dagligt.
Forventet EMA-indikation	Letermovir er indiceret til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af alloge h�ematopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe)	9. maj 2018 9. maj 2018 18049 1.0 Se bilag 1

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Letermovir	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	5
3.2	Valg af effektmål.....	6
	Kritiske effektmål.....	7
	Vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Referencer	12
7	Bilag Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	13

Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
CMV:	Cytomegalovirus
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System (System til vurdering af evidens)</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
HSCT:	Hæmatopoietisk stamcelletransplantation
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
PET:	Preemptiv behandling
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlige uønskede hændelser (<i>serious adverse events</i>)

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af letermovir med henblik på generel ibrugtagning til cytomegalovirus (CMV)-seropositive recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende letermovir modtaget den 18. januar 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af letermovir sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem letermovir og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i nærværende protokol.

2 Baggrund

Cytomegalovirus (CMV) er et hyppigt forekommende DNA-virus. Efter infektion vil virus ligge latent i de hvide blodlegemer, og den smittede vil ikke vise tegn eller symptomer på infektion. Hvis immunforsvaret svækkes, kan virus reaktiveres (kaldet CMV-reakivering). Recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) med latent infektion - også betegnet seropositive - har forhøjet risiko for CMV-reakivering. Omkring 60 % af danske voksne HSCT-patienter er seropositive. Det estimeres, at 120-150 voksne årligt undergår allogen HSCT [1]. Det kan heraf udledes, at 70-90 HSCT-patienter vil være kandidater til forebyggende behandling med letermovir årligt. På nuværende tidspunkt viser omkring 70 % af disse seropositive HSCT-patienter tegn på CMV-reakivering efter transplantation [1].

CMV-reakivering forløber oftest uden symptomer (CMV-viræmi uden kliniske tegn til virussygdom), men udvikler sig i nogle tilfælde til egentlig CMV-sygdom (CMV-viræmi og samtidig kliniske tegn til CMV-virussygdom), der kan give alvorlige kliniske symptomer fra de organer, der påvirkes. Med effektiv præemptiv behandling (PET) udvikler under 5 % af HSCT-patienter CMV-sygdom efter allogen HSCT [2-5]. CMV-sygdom er forbundet med høj mortalitet, særligt ved udvikling af CMV-lungebetændelse. Den hyppigst forekommende manifestation af CMV-sygdom er CMV-tarmbetændelse, men andre involverede organer kan også være lunger, lever, øjets nethinde, eller sjældnere, det centrale nervesystem, nyrer, blære, hjertemuskelatur eller bugspytkirtel [1].

CMV-reakivering har også vist sig at være indirekte forbundet med øget risiko for komplikationer i form af bakterielle eller virale infektioner, graft-versus-host sygdom og afstødning efter stamcelletransplantation [6]. I linje hermed har retrospektive studier påvist en association mellem CMV-viræmi og øget dødelighed efter HSCT [7,8].

2.1 Nuværende behandling

Behandlingen af CMV-sygdom er vanskelig. I den nuværende behandling lægges der derfor vægt på tidlig diagnostik og behandling af CMV-reakivering hos patienter, der vurderes at være i risiko for at udvikle CMV-sygdom [1].

I Danmark behandles patienter, der skal undergå stamcelletransplantation, profylaktisk mod infektion/reakivering af CMV, herpes simplex-virus og herpes zoster-virus med valganciclovir. Der gives 500 mg 2 gange dagligt fra HSCT-konditionering startes, og minimum så længe immunsupprimerende behandling gives [1].

Omkring 20-30 % af alle CMV-inficerede HSCT-patienter vil udvikle CMV-sygdom, medmindre infektionen behandles præemptivt, så snart virus er påvist [1,9]. Stamcelletransplanterede patienter, som vurderes at være i risiko for CMV-reakivering, monitoreres derfor løbende. Blodprøver tages ugentligt fra dag 21 til dag 100 efter transplantation og analyseres for CMV-viræmi ved hjælp af kvantitativ PCR. Ved positiv CMV-PCR (> 300-1.000 kopier/mL, afhængig af lokal praksis) igangsættes PET med antivirale lægemidler for at forebygge udvikling af CMV-sygdom. Behandling gives i mindst 3 uger og/eller til dag 100 efter HSCT. Der behandles først med valganciclovir (900 mg, 2 gange dagligt, peroralt). I de tilfælde, hvor patienten ikke kan indtage peroral medicin eller har diarré, behandles der med ganciclovir (5 mg/kg, 2 gange dagligt, intravenøst) i stedet. Såfremt patienten har dårlig marvfunktion, behandles der med foscarnet (60 mg/kg, 2 gange dagligt, intravenøst) [1].

PET forebygger effektivt udvikling af CMV-reakivering til CMV-sygdom. Behandling med antivirale midler er dog forbundet med toksicitet: behandling med valganciclovir og ganciclovir efter HSCT kan forårsage myelosuppression, som kan føre til infektioner og blødning, mens behandling med foscarnet efter HSCT kan føre til nefrotoksicitet [10,11]. Af denne grund anvendes disse lægemidler ikke profylaktisk mod CMV-reakivering efter HSCT.

2.2 Letermovir

Letermovir er indiceret til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogen HSCT.

Letermovir virker ved at hæmme CMV DNA-terminase-komplekset, der kræves til spaltning og pakning af virus-DNA, hvorved viral replikation inhiberes. Da letermovir har en anden virkningsmekanisme end valganciclovir, ganciclovir og foscarnet, vil brugen af letermovir ikke resultere i krydsresistens.

Letermovir er tilgængelig som 240 mg og 480 mg tabletter til oralt brug og som 240 mg og 480 mg infusionsvæsker til intravenøs infusion via et perifert kateter eller en central vene ved en konstant hastighed over en time. Den anbefalede dosis af letermovir er 480 mg én gang dagligt. Behandling kan startes så tidligt som dag 0 og op til dag 28 efter transplantation og fortsættes frem til dag 100 efter transplantation. Hvis Letermovir administreres samtidigt med cyclosporin, bør doseringen af oral eller intravenøs letermovir nedsættes til 240 mg en gang dagligt.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af letermovir sammenlignet med placebo til voksne cytomegalovirus (CMV)-seropositive recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)?*

Population

Voksne cytomegalovirus (CMV)-seropositive recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

Intervention

Letermovir, jf. afsnit 2.2 plus herpes-profylakse med valaciclovir samt PET efter indikation

Komparator

Placebo plus herpes-profylakse med valaciclovir samt PET efter indikation

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Klinisk signifikant CMV-reakivering	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med klinisk signifikant CMV-reakivering 24 uger efter HSCT	En forskel på 15 procentpoint
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Andel af patienter der er i live 48 uger efter HSCT	En forskel på 5 procentpoint
Bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter som får en eller flere uønskede hændelser grad 3-4 opgjort ved 24 uger og ved længst mulig opfølgningstid Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere bivirkningernes alvorlighed, håndterbarhed og tyngde	En forskel på 5 procentpoint Narrativ vurdering
Tid til anslag af transplantation	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median tid til anslag af transplantation	En median forskel på 3 dage
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EQ-5D visuel analog skala (VAS) ved 24 uger efter HSCT Gennemsnitlig ændring over tid i EQ-5D index score ved 24 uger efter HSCT	Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på ≥ 7 point Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på 0,08
Indlæggelsestid	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig antal indlæggelsesdage ved 24 uger efter HSCT	En forskel på 4 dage

Anvendelse af I.V. antibiotika	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig antal dage med behov for I.V.-antibiotika ved 24 uger efter HSCT	En forskel på 3 dage
--------------------------------	--------	-------------------------------------	--	----------------------

Table 1. Overview of selected effect goals. For each effect goal, the importance is indicated. For critical and important effect goals, the minimum clinically relevant difference and classification into the four categories (survival, serious symptoms and side effects, quality of life and non-serious symptoms and side effects).

* If not otherwise indicated, the longest possible follow-up time is desired for the effect goals.

The overall clinical value of letermovir is based on a time horizon of 48 weeks. For some effect goals, data are collected at 24 weeks. The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment.

Critical effect goals

Clinically significant CMV reactivation

As a composite effect goal, "clinically significant CMV reactivation" is defined as CMV disease or CMV viraemia (> 300-1,000 copies/ml, dependent on local practice), which leads to initiation of anti-CMV treatment (PET or other antiviral therapy). Clinically significant CMV reactivation and PET are associated with an increased risk of complications in the form of bacterial or viral infections, graft-versus-host disease and reduced probability of successful transplantation [6]. In addition, there is an association between clinically significant CMV reactivation and increased mortality [7,8].

The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment. The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment. The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment. The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment.

Survival

Clinically significant CMV reactivation and PET are associated with an increased risk of complications in the form of bacterial or viral infections, graft-versus-host disease and reduced probability of successful transplantation [6]. In addition, there is an association between clinically significant CMV reactivation and increased mortality [7,8].

The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment. The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment. The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment. The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment.

Vigtige effektmål

Bivirkninger

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Det er vigtigt, at bivirkningsprofilen belyses og er acceptabel, særligt i forhold til målpopulationen, da patienterne efter HSCT udgør en særlig udsat patientpopulation. Fagudvalget vurderer dette effektmål som vigtigt og ønsker bivirkningerne belyst ved nedenstående to parametre.

Uønskede hændelser (adverse events, AE'er) grad 3-4

Fagudvalget ønsker en opgørelse over andelen af patienter, som oplever en eller flere uønskede hændelser (AE'er) grad 3-4 opgjort både ved 24 uger og ved længst mulig opfølgningstid. En uønsket hændelse er ikke nødvendigvis relateret til lægemidlet, men kan også opstå som konsekvens af sygdom. Fagudvalget lægger vægt på, at patienterne er alvorligt syge og særligt udsatte i forhold til at modstå AE'er grad 3-4. Fagudvalget mener derfor, at tolerancetærsklen heroverfor bør være lav, og særligt idet der er tale om en profylaktisk behandling. Fagudvalget vil højst acceptere en stigning i uønskede hændelser mellem grupperne på 5 procentpoint, hvorfor den mindste klinisk relevante forskel er sat til 5 procentpoint.

Kendte bivirkninger

Fagudvalget ønsker en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra produktresuméet for lægemidlet.

Tid til anslag af transplantation

Anslag af stamcelletransplantation er, når modtagerens knoglemarv accepterer de transplanterede stamceller og begynder at producere nye blodlegemer og immunsystemets celler. Anslag er dermed en tidlig indikator for succesfuld stamcelletransplantation med genoprettelse af patientens knoglemarvsfunktion. Anslag af transplantat er defineret som ≥ 500 neutrofile celler/ mm^3 . Den forventelige tid til anslag er omkring 2 uger.

Fagudvalget mener, at det er relevant at få belyst, hvorvidt forebyggende behandling med letermovir har negativ indvirkning på anslag af transplantation. Da HSCT-patienter er yderst sårbare, er det af væsentlig klinisk betydning, at tiden til anslag af transplantation ikke forlænges. En forsinkelse på 2-3 dage kan have alvorlige konsekvenser for patienten. Fagudvalget vurderer derfor, at dette er et vigtigt effektmål og ønsker det opgjort som median tid til anslag af transplantation. Den mindste klinisk relevante forskel er af fagudvalget sat til en median forskel på 3 dage.

Livskvalitet

Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål. Fagudvalget forventer ikke, at en forebyggende behandling vil have signifikant indvirkning på patienternes livskvalitet, men mener at det er vigtigt at sikre, at patienternes livskvalitet ikke påvirkes i negativ retning.

Til måling af livskvalitet kan EQ-5D anvendes. EQ-5D er et valideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet [12]. Spørgeskemaet måler 5 domæner, som er bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression. På index scoren kan patienten opnå fra -0,4 point (værest tænkelige helbred) til 1,0 point (bedst tænkelige helbred). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste klinisk relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. [13]. For EQ-5D index score er en gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på 0,08 klinisk relevant, og for EQ-5D VAS er en gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på ≥ 7 point klinisk relevant. Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort efter 24 uger.

Indlæggelsestid

Indlæggelsestid er et patientrelevant effektmål. Fagudvalget anslår på baggrund af danske opgørelser, at patienterne i gennemsnit er indlagt 40 dage i løbet af det første år efter HSCT. Navnlig ved myeloablative forbehandling er de første uger efter stamcelletransplantation kritiske, og patienternes tilstand er præget af forskellige bivirkninger til selve transplantationsproceduren. Fagudvalget vurderer, at det er af væsentlig betydning at få belyst, hvorvidt profylaktisk behandling kan reducere antallet af indlæggelsesdage. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som det gennemsnitlige antal indlæggelsesdage ved 24 uger efter HSCT. Den mindste klinisk relevante forskel er af fagudvalget sat til 4 dage, som svarer til en reduktion på 10 %.

Anvendelse af I.V. antibiotika

HSCT-patienter med klinisk signifikant CMV-reaktivering vil være mere modtagelige over for bakteriel infektion. Fagudvalget vurderer derfor, at antal dage, hvor der gives intravenøs antibakteriel behandling, er relevant at få oplyst for letermovir-behandlede patienter i forhold til kontrolgruppen. Et typisk behandlingsforløb med I.V. antibiotika vil være mellem 1-3 ugers varighed. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som det gennemsnitlige antal dage med behov for I.V.-antibiotika ved 24 uger efter HSCT. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes af fagudvalget til 3 dage.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPARs) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel	Blokkene til venstre og højre kombineres med AND	Indikation
<ul style="list-style-type: none">• Letermovir <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		<ul style="list-style-type: none">• Cytomegalovirus• Allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Studier ekskluderes på baggrund af den PICO-beskrivelse, der er angivet under det kliniske spørgsmål. Studierne skal rapportere mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål. Hvis der findes randomiserede kontrollerede studier, som kan besvare de kliniske spørgsmål, inkluderes data fra disse. Hvis der ikke findes randomiserede kontrollerede studier, kan data fra ukontrollerede kliniske studier inddrages. Data kan også ekstraheres fra EMAs EPAR, selvom denne ikke identificeres i litteratursøgningen.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare det pågældende kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra den forhåndsdefinerede PICO-beskrivelse specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (klinisk signifikant CMV-reakivering, OS, AE'er), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppe analyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Referencer

1. Region Hovedstaden. 9.0.6 CMV sygdom hos knoglemarvstransplanterede patienter [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html?open&openlink=http://vip.regionh.dk/VIP/Slutbruger/Portal.nsf/Main.html?open&unid=X32CCBDBF3FC9EFAFC1257F140030B720&dbpath=/VIP/Redaktoer/130110.nsf/&windowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=S%F8g>
2. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(4):284–92.
3. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, Vance E, Papanicolaou GA, Mullane KM, et al. CMX001 to Prevent Cytomegalovirus Disease in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1227–36.
4. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1781–9.
5. Boeckh M, Nichols G, Chemaly RF. Valganciclovir for the Prevention of Complications of Late Cytomegalovirus Infection after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2015;344(6188):1173–8.
6. Cámara R De. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mjhid.* 2016;8:1–15.
7. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2016;3(3):e119-27.
8. Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, Teixeira AL, Pinho Vaz C, Campilho F, et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in portugal: A five-year retrospective review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(12):1958–67.
9. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(9):543–58.
10. Boeckh M, Ljungman P. How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2009;113(23):5711–9.
11. Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Bruno B. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(6):585–96.
12. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990. s. 199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
13. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.

7 Bilag Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Jan Maxwell Nørgaard <i>Ledende overlæge, dr.med., ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Marianne Tang Severinsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen <i>Funktionsledende overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch <i>Afdelingslæge, dr.med., forskningsgruppeleder</i>	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
1 patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Ditte Marie Brix (projekt- og metodeansvarlig) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Thomas Linemann (arbejdsgruppe) Annemette Anker Nielsen (teamleder)