

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Maribavir (Cytomegalievirus-Infektion (therapierefraktär))

Vom 1. Juni 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Juni 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. März 2023 (BAnz AT 29.06.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Maribavir wie folgt ergänzt:**

Maribavir

Beschluss vom: 1. Juni 2023

In Kraft getreten am: 1. Juni 2023

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. November 2022):

Livtency wird zur Behandlung einer Cytomegalievirus(CMV)-Infektion und/oder -Erkrankung angewendet, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Juni 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation oder einer Transplantation solider Organe unterzogen haben, mit einer Cytomegalievirus-Infektion und/oder -Erkrankung, die refraktär gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien (einschließlich Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet) ist

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Maribavir:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation oder einer Transplantation solider Organe unterzogen haben, mit einer Cytomegalievirus-Infektion und/oder -Erkrankung, die refraktär gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien (einschließlich Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet) ist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile im Endpunkt Infektionskontrolle
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil im Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie SHP620-303:

zulassungsbegründende, multizentrische, unverblindete, randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie mit 352 Patientinnen und Patienten mit einer refraktären CMV-Infektion nach einer SOT oder HSCT; Maribavir vs. ärztlich festgelegte Anti-CMV-Therapie (Investigator Assigned Treatment = IAT) mit Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir

Mortalität

Endpunkt	Maribavir		Anti-CMV-Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Mediane Überlebensdauer in Tagen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^a	Mediane Überlebensdauer in Tagen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Gesamt mortalität (Datenschnitt 14.11.2020)					
	235	182,0	117	n.e.	1,14

¹Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. März 2023) sowie des erstellten Amendments (veröffentlicht am 1. Juni 2023) sofern nicht anders indiziert.

		[177,0; n.b.] 27 (11,5)		[186,0; n.b.] 13 (11,1)	[0,55; 2,36] 0,65
--	--	----------------------------	--	----------------------------	----------------------

Morbidität

Endpunkt	Maribavir		Anti-CMV-Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^{d, e}
Infektionskontrolle					
Responder Infektionskontrolle (Woche 8) ^{f, g}	235	131 (55,7)	117	28 (23,9)	2,37 [1,69; 3,34] < 0,001
Responder Aufrechterhalten der Infektionskontrolle (Woche 20) ^{e, h}	235	44 (18,7)	117	11 (9,4)	2,10 [1,14; 3,89] 0,012
Symptomkontrolleⁱ (ergänzend dargestellt)					
Responder Symptomkontrolle (Woche 8) ^e	235	224 (95,3)	117	109 (93,2)	1,03 [0,97; 1,09] 0,36
Responder Aufrechterhalten der Symptomkontrolle (Woche 20) ^e	235	211 (89,8)	117	96 (82,1)	1,1 [1; 1,21] 0,036
Transplantat-Endpunkte^j					
Transplantat-Verlust	235	1 (0,4)	117	0 (0)	-
Transplantation solider Organe (SOT)					
- Akute Abstoßung ^k	142	9 (6,3)	69	7 (10,1)	-
- Chronische Abstoßung ^k	142	0 (0)	69	0 (0)	-
Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)					
- Graft-versus-host Erkrankung (GVHD) ^k	93	25 (26,9)	48	18 (37,5)	-

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	
SF-36	Es konnten keine Daten berücksichtigt werden.

Nebenwirkungen

Endpunkt (während des Behandlungszeitraums) ^l	Maribavir			Anti-CMV-Therapie			Inter- vention vs. Kontrolle
	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median ^m [95%-KI] Tage	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median ^m [95%-KI] Tage	Hazard Ratio ⁿ [95 %-KI] p-Wert ^o
Unerwünschte Ereignisse (UE) <i>(ergänzend dargestellt)</i>	234	228 (97,4)	4 [1; 10]	116	106 (91,4)	5 [1,5; 16]	-
Schwere UE	234	75 (32,1)	n. e. [43; n. e.]	116	44 (37,9)	n. e. [15; n. e.]	0,6 [0,4; 0,9] 0,014
Schwerwiegende UE (SUE)	234	90 (38,5)	n. e. [29; n. e.]	116	43 (37,1)	63,0 [19; n. e.]	0,8 [0,5; 1,1] 0,19
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ^p	234	31 (13,2)	n. e.	116	37 (31,9)	n. e. [19; n. e.]	0,3 [0,2; 0,5] < 0,001
SUE bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm MedDRA-Systemorganklasse							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	234	53 (22,6)	n.e. [66; n.e.]	116	17 (14,7)	n.e.	1,1 [0,6; 1,9] 0,8
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	234	13 (5,6)	n.e.	116	6 (5,2)	n.e.	0,8 [0,3; 2,1] 0,63
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	234	12 (5,1)	n.e.	116	3 (2,6)	n.e.	1,3 [0,4; 4,6] 0,69
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	234	9 (3,8)	n.e.	116	7 (6,0)	n.e.	0,5 [0,2; 1,2] 0,12
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	234	9 (3,8)	n.e.	116	6 (5,2)	n.e.	0,6 [0,2; 1,8] 0,39
Schwere UE bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm MedDRA-Systemorganklasse							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	234	17 (7,3)	n.e.	116	21 (18,1)	n.e.	0,3 [0,2; 0,6] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	234	12 (5,1)	n.e.	116	3 (2,6)	n.e.	1,6

							[0,4; 5,5] 0,49
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	234	30 (12,8)	n.e.	116	11 (9,5)	n.e.	1,0 [0,5; 2,0] 0,96
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	234	12 (5,1)	n.e.	116	2 (1,7)	n.e.	2,6 [0,6; 11,5] 0,21
Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz \geq 10 % nach MedDRA-Systemorganklasse							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	234	66 (28,2)	n.e. [42; n.e.]	116	42 (36,2)	n.e. [16; n.e.]	0,6 [0,4; 0,9] 0,006
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	234	118 (50,4)	56 [11; n.e.]	116	57 (49,1)	52 [8; n.e.]	0,9 [0,6; 1,2] 0,39
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	234	81 (34,6)	n.e. [30; n.e.]	116	43 (37,1)	63 [14; n.e.]	0,7 [0,5; 1,0] 0,073
Erkrankungen des Immunsystems	234	30 (12,8)	71 [71; 71]	116	9 (7,8)	n.e.	1,3 [0,6; 2,7] 0,54
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	234	135 (57,7)	50 [19; n.e.]	116	48 (41,4)	55 [17; n.e.]	1,1 [0,8; 1,5] 0,73
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	234	24 (10,3)	n.e.	116	5 (4,3)	n.e.	1,7 [0,6; 4,5] 0,28
Untersuchungen	234	80 (34,2)	n.e. [31; n.e.]	116	26 (22,4)	n.e. [48; n.e.]	1,2 [0,8; 1,9] 0,33
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	234	67 (28,6)	n.e. [43; n.e.]	116	31 (26,7)	n.e. [18; n.e.]	0,8 [0,5; 1,3] 0,42
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	234	48 (20,5)	n.e.	116	24 (20,7)	n.e. [49; n.e.]	0,7 [0,5; 1,2] 0,23
Erkrankungen des Nervensystems	234	133 (56,8)	23 [2; n.e.]	116	31 (26,7)	n.e. [35; n.e.]	2,5 [1,7; 3,7] < 0,001
Psychiatrische Erkrankungen	234	27 (11,5)	n.e.	116	13 (11,2)	n.e.	0,8 [0,4; 1,5] 0,49

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	234	40 (17,1)	n.e.	116	31 (26,7)	n.e. [35; n.e.]	0,5 [0,3; 0,8] 0,002
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	234	55 (23,5)	n.e. [62; n.e.]	116	22 (19,0)	n.e.	1,0 [0,6; 1,6] 0,93
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	234	47 (20,1)	n.e.	116	8 (6,9)	n.e.	2,2 [1,1; 4,7] 0,032
Gefäßerkrankungen	234	28 (12,0)	n.e.	116	14 (12,1)	n.e.	0,7 [0,4; 1,4] 0,35
<p>a. ITT-Population. b. Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren „Transplantationstyp“ und „Baseline-CMV-DNA-Konzentration“. c. Zweiseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode. d. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach „Transplantationstyp“ und „Baseline-CMV-DNA-Konzentration“. Nur Personen mit Angaben zu beiden Stratifizierungsfaktoren wurden in die Analyse eingeschlossen. e. Die Auswertung erfolgte post hoc. f. Infektionskontrolle zu Woche 8: CMV-DNA-Konzentration von < 137 IU/ml (untere Quantifizierungsgrenze) im Blutplasma, in zwei aufeinanderfolgenden Proben zu Woche 7 und 8. g. Primärer Endpunkt. h. Aufrechterhalten der Infektionskontrolle: Nach einer Infektionskontrolle zu Woche 8 liegen keine 2 aufeinanderfolgenden CMV-DNA-Messwerte zu Woche 19 und 20 > 137 IU/ml vor. i. Asymptomatische Studienteilnehmende zu Baseline, durften im Studienverlauf keine gewebeinvasive CMV-Erkrankung oder kein CMV-Syndrom entwickeln. Bei symptomatischen Studienteilnehmenden zu Baseline sollte die gewebeinvasive CMV-Erkrankung bzw. das CMV-Syndrom abklingen oder sich verbessern. j. Die Ergebnisse zu Transplantat-Endpunkten wurden, den Angaben im SAP folgend, im Studienbericht deskriptiv dargestellt. Die Transplantat-Endpunkte wurden unabhängig davon analysiert, ob eine Rescue-Therapie oder alternative Anti-CMV-Medikation gegeben wurde. k. Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Personen innerhalb dieser Kategorie (HSCT bzw. SOT). l. Personen werden am Ende der Behandlung zu verschiedenen Zeitpunkten zensiert: 21 Tage nach Ende der Behandlung mit Cidofovir, 7 Tage nach Ende der Behandlung mit allen anderen Anti-CMV-Therapien, ab Start der Rescue-Therapie bzw. einer anderen CMV-Therapie. Liegt bei einer Person bis zum Ende des Auswertungszeitraums kein UE der analysierten Kategorie vor, wird diese am Ende des Auswertungszeitraums zensiert. m. Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen. n. Post-hoc Berechnung: Hazard Ratio basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, k. A. zur Stratifizierung. o. Pos-hoc Berechnung der p-Werte basierend auf einem Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode. p. Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation im Maribavir-Arm bis eine CMV-Infektion mit ZNS-Beteiligung vorlag oder bei Gabe einer der nicht erlaubten Begleitmedikationen. Im Kontrollarm erhielten die Studienteilnehmenden die Studienmedikation bis zum Abbruch der Kontrollmedikation nach ärztlicher Einschätzung oder bei unzureichendem Ansprechen und/oder Unverträglichkeit. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; GVHD: Graft-versus-Host-Erkrankung; HR: Hazard Ratio; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht; SOT: Solide Organtransplantation; vs.: versus</p>							

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation oder einer Transplantation solider Organe unterzogen haben, mit einer Cytomegalievirus-Infektion und/oder -Erkrankung, die refraktär gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien (einschließlich Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet) ist

ca. 90 – 130 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Livtency (Wirkstoff: Maribavir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livtency-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Maribavir sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten, die einer Transplantation solider Organe oder einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen wurde, erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Maribavir	65 738,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Maribavir eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Maribavir zur Behandlung einer Cytomegalievirus(CMV)-Infektion und/oder -Erkrankung angewendet, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben, eingesetzt werden können:

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Juni 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken