

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
1.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Maribavir (Livtencity) gemäß Fachinformation	4
1.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
1.1.3	Kurzfassung der Bewertung	9
2.1	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.2	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.3	Therapiekosten	10
2.4	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Maribavir eingesetzt werden können.....	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	12
4.	Verfahrensablauf	12

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Maribavir am 1. Dezember 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 24. November 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Maribavir zur Behandlung einer Cytomegalievirus(CMV)-Infektion und/oder -Erkrankung, 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, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-41) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Maribavir nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

1.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Maribavir (Livtency) gemäß Fachinformation

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 zugelassenes Anwendungsgebiet

1.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Maribavir wie folgt bewertet:

Für Erwachsene, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation oder einer Transplantation solider Organe unterzogen haben, mit einer Cytomegalievirus-Infektion und/oder -Erkrankung, die refraktär ist gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien (einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet), liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten der zulassungsbegründenden, multizentrischen, unverblindete, randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie SHP620-303 vor, in welcher Maribavir gegen eine vom Prüfpersonal zugewiesenen Anti-CMV-Therapie mit den Wirkstoffen Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir vergleicht.

In der Studie wurden insgesamt 352 Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 18 Jahren eingeschlossen, welche eine hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) erhalten haben sowie eine CMV-Infektion aufweisen, welche refraktär gegenüber der zuletzt verabreichten Therapie aus den vier Anti-CMV-Therapien (Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir) ist.

Es wurde im Verhältnis 2:1 in den Behandlungsarm mit Maribavir (N = 235) oder den Kontrollarm (N = 117) randomisiert. Die Anwendung der Arzneimittel entsprach den Angaben in der Fachinformation. Patientinnen und Patienten im Kontrollarm hatten die Möglichkeit nach drei Behandlungswochen, wenn a priori definierte Kriterien eines Nichtansprechens erfüllt wurden, in einen Maribavir-Rescue-Arm zu wechseln, wo sie für bis zu acht Wochen behandelt wurden.

Primärer Endpunkt war die CMV-Infektionskontrolle zu Woche 8. Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheits- bezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Die Studie bestand aus einer zweiwöchigen Screening-Phase, einer achtwöchigen Behandlungsperiode und einem Follow-Up von 12 Wochen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der auswertbaren patientenrelevanten Endpunkte der Studie SHP620-303 diskutiert:

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde definiert als Tod jeglicher Ursache und ab der Randomisierung über die gesamte Studiendauer zu allen Studienvisiten erhoben.

Es zeigten sich keine statistischen Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Morbidität

Infektionskontrolle

Bei dem Endpunkt Infektionskontrolle zu Woche 8 handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie. Er wurde definiert als eine CMV-DNA-Konzentration von < 137 IU/ml im Blutplasma, bestätigt in zwei aufeinanderfolgenden Proben nach Baseline, die mindestens fünf Tage auseinander liegen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patientinnen und Patienten behandelt, welche zuvor eine HSCT bzw. eine SOT erhalten haben und somit immunsupprimiert sind. Daher sollte eine antivirale Therapie idealerweise vor Einsetzen einer Symptomatik begonnen werden, da die CMV-Erkrankung für diese Patientengruppe eine ernstzunehmende Komplikation darstellt.

Auch wenn es sich bei der CMV-DNA-Konzentration um einen Laborparameter handelt, welcher nicht die Symptomatik abbildet und somit nicht unmittelbar patientenrelevant ist, wird der Endpunkt Infektionskontrolle aufgrund der für die Patientinnen und Patienten potenziell lebensbedrohlichen Situation und der klinischen Relevanz bei der Therapieentscheidung zur Nutzenbewertung herangezogen.

Im Rahmen der Studie wurden die Patientinnen und Patienten binär als Responder bzw. Non-Responder kategorisiert. Als Responder galt, wer genau zu Woche 8 eine Infektionskontrolle erreicht hat. Neben dieser Analyse am Ende von Woche 8 wurde das Aufrechterhalten der Infektionskontrolle zu Woche 12, 16 und 20 betrachtet. Das Ansprechen wird als Aufrechterhalten angesehen, sofern nach einer Infektionskontrolle keine zwei aufeinanderfolgenden CMV-DNA-Messwerte zu Woche 12, 16 und 20 > 137 IU/ml liegen. Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

Für den Endpunkt Infektionskontrolle zu Woche 8 sowie für das Aufrechterhalten der Infektionskontrolle zu Woche 20 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Maribavir gegenüber dem Kontrollarm.

Symptomkontrolle

Bei dem Endpunkt „Symptomkontrolle“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, welcher in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Symptomatik zu Baseline durch die Beurteilung einer gewebeinvasiven CMV-Erkrankung und einem CMV-Syndrom bewertet wird. Eine gewebeinvasive CMV-Erkrankung stellt eine bedrohliche Manifestation einer CMV-Infektion dar und geht mit einer Symptomatik, welche abhängig vom betroffenen Organ ist,

einher. Der Endpunkt CMV-Organerkrankung ist unmittelbar patientenrelevant. Die gewählte Operationalisierung des CMV-Syndroms basiert auf Symptomen und Laborparametern, die sich in ihrer Bedeutung für die Erkrankten unterscheiden. Die Patientenrelevanz des Endpunktes CMV-Syndrom ist in der vorliegenden Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar.

Im Rahmen der Studie wurde die Symptomkontrolle bis zum Ende von Woche 8 sowie das Aufrechterhalten des Effekts bis Woche 12, 16 und 20 erfasst und post hoc ausgewertet.

Aufgrund der insgesamt unklaren Patientenrelevanz sowie des unklaren Mehrwertes der Informationen zur klinischen Relevanz im Vergleich zum Endpunkt Infektionskontrolle wird der kombinierte Endpunkt Symptomkontrolle nicht für die Nutzenbewertung herangezogen und wird lediglich ergänzend dargestellt.

Transplantat-Endpunkte

Unter den Transplantat-Endpunkten wurden die Abstoßung oder der Verlust des Transplantats bei Patientinnen und Patienten mit einer SOT sowie das Aufkommen einer Graft-versus-Host-Erkrankung (GVHD) bei Patientinnen und Patienten nach einer HSCT zusammengefasst.

Das Vorliegen einer CMV-Infektion bzw. einer CMV-Erkrankung stellt eine ernstzunehmende Komplikation nach erfolgter HSCT bzw. SOT dar und erhöht das Risiko für ein Therapieversagen maßgeblich. Daher werden die Abstoßung bzw. der Verlust des Transplantats sowie das Auftreten einer GVHD als unmittelbar patientenrelevant angesehen.

In der Studie umfasst die Bewertung des Transplantats durch das Prüfpersonal den Status der Transplantatfunktion, ob Episoden einer akuten Abstoßung vorliegen, oder ob sich andere relevante Komplikationen entwickeln und der Verlust war klinisch festgelegt als unwiderrufliches Ende der Funktionsfähigkeit. Es verbleiben jedoch Unklarheiten bezüglich der genauen Definition einer akuten Abstoßung sowie der Kriterien, die hierfür erfüllt sein mussten. Darüber hinaus wurde das entsprechende Studienmanual für das Prüfpersonal nicht vorgelegt.

Eine akute und chronische GVHD sollten vom Prüfpersonal basierend auf Kriterien der NIH-Konsens-Konferenz von 2015 und Harris et al. (2016) diagnostiziert und eingestuft werden und neu-auftretende GVHD wurde als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse definiert.

Aufgrund der Tatsache, dass rein deskriptive Daten vorliegen sowie der Unklarheiten in der Operationalisierung der Transplantat-Endpunkte sind diese nur eingeschränkt nachvollziehbar und können nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

EQ-5D-VAS

Die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D-VAS) wurde zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes über ein elektronisches Studientagebuch erhoben. Aufgrund zu geringer Rücklaufquoten (< 70 %) und großen Unterschieden (> 15 %) zwischen den Studienarmen der EQ-5D-VAS, liegen für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten vor.

Lebensqualität

Im Rahmen der Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Short Form 36 Health Survey (SF-36) erhoben. Aufgrund zu geringer Rücklaufquoten (< 70 %) und großen Unterschieden (> 15 %) zwischen den Studienarmen des SF-36, liegen bezüglich der Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

Die a priori geplante Nachbeobachtungszeit für alle Unerwünschten Ereignisse (UE) sollte laut Prüfplan bis 30 Tage nach letzter Dosis erfolgen. Zu diesem Erhebungszeitpunkt wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer keine statistische Auswertung vorgelegt. Die Ergebnisse werden deskriptiv im Beschluss dargestellt.

Zusätzlich werden post hoc wie vom G-BA bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen gefordert Time-to-event-Auswertungen zu den Sicherheitsendpunkten dargestellt, die sich auf den Zeitraum während der 8-wöchigen Behandlung (mediane Therapiedauer 57 Tage unter Maribavir vs. 34 Tage im Kontrollarm) und der Nachbeobachtung beziehen. Der Zeitraum beginnt mit der Einnahme der Studienmedikation und endet 21 Tage nach Ende der Behandlung mit Cidofovir, 7 Tage nach Ende der Behandlung mit allen anderen Anti-CMV-Therapien oder ab Start der Rescue-Therapie bzw. einer anderen CMV-Therapie.

Auch wenn eine unterschiedliche Nachbeobachtungszeit z.B. aufgrund verschiedener Halbwertszeiten der Studientherapien mit unterschiedlichem Beginn der zeitnah zu beginnenden Folgetherapien grundsätzlich plausibel erscheint, wurde dieses Vorgehen vom pharmazeutischen Unternehmer nicht begründet.

Die Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der zur a priori geplanten 30-tägigen verkürzten und je nach eingesetzter Studienmedikation unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeit sowie aufgrund Unklarheiten bezüglich der Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen.

Darüber hinaus ergeben sich Unsicherheiten in der medianen Beobachtungsdauer, welche in beiden Studienarmen 141 Tage betrug (Spanne Maribavir-Arm: 1–217; Spanne Kontrollarm: 1–286). Es wurden in die Beobachtungsdauer auch die Personen aus dem Kontrollarm eingeschlossen, die in den Rescue-Arm gewechselt sind, allerdings wurden diese für die Analysen zur Sicherheit nur bis zum Wechsel in den Rescue-Arm berücksichtigt. So kann es sein, dass die Beobachtungsdauer für die Sicherheitsdaten nicht der Beobachtungsdauer der gesamten Studie entspricht.

Des Weiteren liegen Unterschiede in der medianen Behandlungsdauer (Maribavir-Arm 57 Tage; Kontrollarm 34 Tage) vor, wodurch eine Verzerrung zuungunsten von Maribavir entstehen könnte. Die Unterschiede können unter anderem durch den Wechsel in den Rescue-Arm sowie den höheren Anteil an Therapieabbrüchen im Kontrollarm begründet sein.

In den vorgelegten Auswertungen zeigte sich für den Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ ein deutlich statistisch signifikanter Vorteil von Maribavir, welcher auch durch die deskriptiven Ergebnisse über den gesamten Studienzeitraum unterstützt wird. In den Gesamtraten der schweren UE zeigte sich innerhalb des Behandlungszeitraums ein statistisch signifikanter Vorteil von Maribavir, der jedoch aufgrund der Unsicherheiten der Ergebnisse in Zusammenhang mit der geringeren Effektgröße über den gesamten

Studienzeitraum nicht herangezogen werden kann. In den Gesamtraten der schwerwiegenden UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Darüber hinaus zeigten sich auf SOC-Ebene bei den Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE und UE) und den Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UE) ein statistisch signifikanter Vorteil von Maribavir sowie bei den Endpunkten Erkrankungen des Nervensystems (UE) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE) ein statistisch signifikanter Nachteil von Maribavir.

In der Gesamtschau zeigt sich trotz der beschriebenen Unsicherheiten Vorteile von Maribavir in der Kategorie Nebenwirkungen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Maribavir zur Behandlung von Erwachsene, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation oder einer Transplantation solider Organe unterzogen haben, mit einer Cytomegalievirus-Infektion und/oder -Erkrankung, die refraktär ist gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien (einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet), liegen auf Basis der Studie SHP620-303 bewertbare Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und den Nebenwirkungen vor.

Im der Kategorie Mortalität zeigten sich im Endpunkt Gesamtmortalität keine statistischen Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich für die patientenrelevanten Endpunkte „Infektionskontrolle zu Woche 8“ und für das „Aufrechterhalten der Infektionskontrolle zu Woche 20“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Maribavir. Der Endpunkt Symptomkontrolle sowie die Transplantat-Endpunkte konnten nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten in der Studie vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigte sich trotz verbleibender Unsicherheiten ein statistisch signifikanter Vorteil von Maribavir beim Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“. Im Detail zeigten sich bei spezifischen UA sowohl Vorteile als auch Nachteile von Maribavir. In den Gesamtraten der „schwerwiegenden UE“ und „schwere UE“ zeigte sich in der Gesamtschau kein Vorteil von Maribavir.

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse wird aufgrund von Vorteilen in den Endpunkten „Infektionskontrolle“ sowie „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ ein geringer Zusatznutzen von Maribavir festgestellt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die Studie SHP620-303 liegt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Aufgrund des durch die unterschiedlichen Darreichungsformen der eingesetzten Arzneimittel gewählten, offenen Studiendesigns sowie Unklarheiten bezüglich der jederzeit uneingeschränkten Möglichkeit eines Wechsels zu einer alternativen Anti-CMV-Therapie und der Möglichkeit nach mindestens drei Wochen der achtwöchigen Behandlung in einen Maribavir-Rescue-Arm zu wechseln, entstehen Unsicherheiten in der Aussagekraft der Nachweise.

Darüber hinaus wird das Verzerrungspotential für alle relevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität sowie für die Sicherheitsanalysen ebenfalls als hoch eingeschätzt. Zudem verbleiben Unklarheiten bezüglich der Erhebung sowie Auswertung der Sicherheitsendpunkte, die auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht ausgeräumt werden konnten.

Die Aussagesicherheit wird daher in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

1.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Livtencity mit dem Wirkstoff Maribavir, welches als Orphan Drug Arzneimittel 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, die sich einer HSCT oder einer SOT unterzogen haben, zugelassen wurde.

Für dieses Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende, multizentrische, unverblindete, randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie SHP620-303 vor, in der Maribavir mit einer ärztlich festgelegten Anti-CMV-Therapie mit den Wirkstoffen Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir und Foscarnet verglichen wurde.

Im Endpunkt „Gesamtmortalität“ zeigte sich keine statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In den Endpunkten „Infektionskontrolle zu Woche 8“ und „Aufrechterhalten der Infektionskontrolle zu Woche 20“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Maribavir.

Darüber hinaus lagen für die Transplantat-Endpunkte und die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität und keine verwertbaren Daten vor.

Im Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Maribavir. In den Gesamtraten der „schwerwiegenden UE“ und „schwere UE“ zeigte sich in der Gesamtschau kein Vorteil von Maribavir.

Im Rahmen der Erhebung der Nebenwirkungen bestehen Unsicherheiten bezüglich der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeit sowie den Unklarheit zur Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen.

Auf Studienebene verbleiben Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns sowie der Möglichkeit zum Wechsel in eine Maribavir-Rescue-Arm.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Maribavir festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der Vernachlässigung von CMV-Infektionen und CMV-Erkrankungen, die nach einem Jahr nach einer Transplantation auftreten, sowie der unklaren Datenbasis der Experteneinschätzungen zu Anteilswerten innerhalb einer Delphi-Befragung

und der damit verbundenen Unsicherheit, inwieweit die Schätzungen repräsentativ sind, insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind.

2.2 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.

2.3 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2023).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet.

Die empfohlene Dosierung von Maribavir beträgt gemäß Fachinformation 400 mg zweimal täglich, d. h. eine Tagesdosis von 800 mg, für 8 Wochen, wobei eine Individualisierung der Behandlungsdauer je nach klinischer Situation der Patientin/des Patienten erforderlich sein kann. Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Maribavir	2 x täglich	56,0	1	56,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Maribavir	400 mg	800 mg	4 x 200 mg	56,0	224 x 200 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Maribavir 200 mg	56 FTA	18 214,22 €	2,00 €	1 777,59 €	16 434,63 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der

erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 24. November 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Maribavir beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. März 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 12. April 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 4. Mai 2023 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Mai 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juni 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
----------------	--------------	----------------------------

Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. April 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. April 2023 10. Mai 2023 17. Mai 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Juni 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken