



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Maribavir

Vom 1. Juni 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	13
4.	Verfahrensablauf .....	13
5.	Beschluss.....	15
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	24
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>30</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	30
2.	Bewertungsentscheidung.....	30
2.1	Nutzenbewertung.....	30
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>31</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	39
5.1	Stellungnahme der Takeda GmbH .....	39

5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. ....	72
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH .....	88
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	92
5.5	Stellungnahme der DGHO, DAG-HSZT, AGIHO.....	97
5.6	Stellungnahme der DTG .....	119
D.	Anlagen.....	125
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	125

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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](http://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 Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Maribavir nicht abgestellt.

### **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

#### **2.1.1 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

---

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

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

### **2.1.2 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 Kontroll-Arm (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-aufretende 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 visuellen 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.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Livtency 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.

## **2.2 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.

## **2.3 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](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.

## 2.4 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.

## **2.5 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](http://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

## 5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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 11.07.2023 B2

### **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:<sup>1</sup>

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
----------	-----------	-------------------	----------------------------

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

	N <sup>a</sup>	Mediane Überlebensdauer in Tagen [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N <sup>a</sup>	Mediane Überlebensdauer in Tagen [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Gesamtmortalität</b> (Datenschnitt 14.11.2020)					
	235	182,0 [177,0; n.b.] 27 (11,5)	117	n.e. [186,0; n.b.] 13 (11,1)	1,14 [0,55; 2,36] 0,65

## Morbidität

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

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	
SF-36	Es konnten keine Daten berücksichtigt werden.

## Nebenwirkungen

Endpunkt (während des Behandlungszeitraums) <sup>l</sup>	Maribavir			Anti-CMV-Therapie			Inter- vention vs. Kontrolle
	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median <sup>m</sup> [95%-KI] Tage	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median <sup>m</sup> [95%-KI] Tage	Hazard Ratio <sup>n</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>o</sup>
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)	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 <sup>p</sup>	234	31 (13,2)	n. e.	116	37 (31,9)	n. e. [19; n. e.]	0,3 [0,2; 0,5] < 0,001
<b>SUE bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm MedDRA-Systemorganklasse</b>							
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
<b>Schwere UE bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm MedDRA-Systemorganklasse</b>							
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
<b>Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz <math>\geq</math> 10 % nach MedDRA-Systemorganklasse</b>							
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 &lt; 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 &gt; 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](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 Unternehmen. 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 11. Juli 2023  
BAnz AT 11.07.2023 B2  
Seite 1 von 6

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses 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; therapieresistent)**

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**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. November 2022):

Livtenicy 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 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-Verordnung 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:<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. März 2023) sowie des erstellten Amendments (veröffentlicht am 1. Juni 2023), sofern nicht anders Indiziert.





### 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 <sup>a</sup>	Mediane Überlebensdauer in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Mediane Überlebensdauer in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Gesamtmortalität (Datenschnitt 14. November 2020)					
	235	182,0 [177,0; n. b.] 27 (11,5)	117	n. e. [186,0; n. b.] 13 (11,1)	1,14 [0,55; 2,36] 0,65

#### Morbidität

Endpunkt	Maribavir		Anti-CMV-Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>d, e</sup>

#### Infektionskontrolle

Responder Infektionskontrolle (Woche 8) <sup>f, g</sup>	235	131 (55,7)	117	28 (23,9)	2,37 [1,69; 3,34] < 0,001
Responder Aufrechterhalten der Infektionskontrolle (Woche 20) <sup>g, h</sup>	235	44 (18,7)	117	11 (9,4)	2,10 [1,14; 3,89] 0,012

#### Symptomkontrolle<sup>i</sup> (ergänzend dargestellt)

Responder Symptomkontrolle (Woche 8) <sup>g</sup>	235	224 (95,3)	117	109 (93,2)	1,03 [0,97; 1,09] 0,36
Responder Aufrechterhalten der Symptomkontrolle (Woche 20) <sup>g</sup>	235	211 (89,8)	117	96 (82,1)	1,1 [1; 1,21] 0,036



### Transplantat-Endpunkte<sup>l</sup>

Transplantat-Verlust	235	1 (0,4)	117	0 (0)	-
Transplantation solider Organe (SOT)					
- Akute Abstoßung <sup>k</sup>	142	9 (6,3)	69	7 (10,1)	-
- Chronische Abstoßung <sup>k</sup>	142	0 (0)	69	0 (0)	-
Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)					
- Graft-versus-host-Erkrankung (GVHD) <sup>k</sup>	93	25 (26,9)	48	18 (37,5)	-

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	
SF-36	Es konnten keine Daten berücksichtigt werden.

### Nebenwirkungen

Endpunkt (während des Behandlungszeitraums) <sup>l</sup>	Maribavir			Anti-CMV-Therapie			Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median <sup>m</sup> [95 %-KI] Tage	N	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median <sup>m</sup> [95 %-KI] Tage	Hazard Ratio <sup>n</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>p</sup>
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)	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 <sup>p</sup>	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
<b>Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz <math>\geq 10\%</math> nach MedDRA-Systemorganklasse</b>							
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



- <sup>a</sup> ITT-Population.
- <sup>b</sup> Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren „Transplantationstyp“ und „Baseline-CMV-DNA-Konzentration“.
- <sup>c</sup> Zweiseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode.
- <sup>d</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach „Transplantationstyp“ und „Baseline-CMV-DNA-Konzentration“. Nur Personen mit Angaben zu beiden Stratifizierungsfaktoren wurden in die Analyse eingeschlossen.
- <sup>e</sup> Die Auswertung erfolgte post hoc.
- <sup>f</sup> Infektionskontrolle zu Woche 8: CMV-DNA-Konzentration von < 137 IU/ml (untere Quantifizierungsgrenze) im Blutplasma, in zwei aufeinanderfolgenden Proben zu Woche 7 und 8.
- <sup>g</sup> Primärer Endpunkt.
- <sup>h</sup> Aufrechterhalten der Infektionskontrolle: Nach einer Infektionskontrolle zu Woche 8 liegen keine zwei aufeinanderfolgenden CMV-DNA-Messwerte zu Woche 19 und 20 > 137 IU/ml vor.
- <sup>i</sup> 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.
- <sup>j</sup> 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.
- <sup>k</sup> Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Personen innerhalb dieser Kategorie (HSCT bzw. SOT).
- <sup>l</sup> 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.
- <sup>m</sup> Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen.
- <sup>n</sup> Post-hoc-Berechnung: Hazard Ratio basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, k. A. zur Stratifizierung.
- <sup>o</sup> Post-hoc-Berechnung der p-Werte basierend auf einem Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode.
- <sup>p</sup> 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.

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

## 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 bis 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 Lintecity (Wirkstoff: Maribavir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lintecity-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lintecity-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 wurden, 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-Tab: 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

---

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. November 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Maribavir eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. März 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 4. Mai 2023 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

## **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Maribavir (Cytomegalievirus-Infektion (therapierefraktär)) - Gemeinsamer B



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Maribavir (Cytomegalievirus-Infektion (therapierefraktär))

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Maribavir
- **Handelsname:** Livtency
- **Therapeutisches Gebiet:** Cytomegalievirus-Infektion (CMV) (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda GmbH
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-12-01-D-898)

#### Modul 1

(PDF 409,57 kB)

#### Modul 2

(PDF 634,15 kB)

#### Modul 3A

(PDF 1,74 MB)

#### Modul 4A

(PDF 4,06 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/906/>

01.03.2023 - Seite 1 von 4



Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Maribavir (Cytomegalievirus-Infektion (therapierefraktär)) - Gemeinsamer B  
Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2023 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 910,58 kB)

**Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(PDF 297,22 kB)

**Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2023
  - Mündliche Anhörung: 12.04.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 05.04.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Maribavir - 2022-12-01-D-898*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 12.04.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.04.2023 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Maribavir (Cytomegalievirus-Infektion (therapierefraktär)) - Gemeinsamer B  
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12. April 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Maribavir**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Takeda GmbH	22.03.2023
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.	22.03.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.03.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2023
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzell-transplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT), Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)	22.03.2023
Prof. Dr. Klemens Budde/Charité Universitätsmedizin Berlin, Mitglied in der Kommission Niere der Deutschen Transplantationsgesellschaft DTG	23.03.2023

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Takeda GmbH</b>						
Fr. Serdani-Neuhaus	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Biebernick	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Fanter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. PD Dr. Hahn	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.</b>						
Hr. Prof. Dr. Gottlieb	nein	ja	ja	ja	ja	ja
<b>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Fr. Dr. Brüning	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Walz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</b>						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzell-transplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)</b>						

Fr. Dr. Wagner-Drouet	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)						
Hr. Dr. Teschner	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Prof. Dr. Klemens Budde/Charité (DTG)						
Hr. Prof. Dr. Budde	ja	ja	ja	ja	ja	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	22.03.2023
Stellungnahme zu	Maribavir/Livtency®
Stellungnahme von	Takeda GmbH Byk-Gulden-Straße 2 78467 Konstanz Deutschland

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA, Dossier-Nummer 2022-12-01-D-898) und der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hinsichtlich der Bewertung der Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) sowie zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (IQWiG Bericht Nr. 1 516, Dossierbewertung Auftrag G22-41) für den Wirkstoff Maribavir wurden am 01.03.2023 veröffentlicht.</p> <p>Maribavir ist für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen: <i>„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“</i> [1]. Es handelt sich bei Maribavir um das erste spezifisch für die Behandlung einer refraktären CMV-Infektion bzw. -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) zugelassene Arzneimittel.</p> <p>Einleitend möchte Takeda zunächst einige Punkte zum Kontext der Indikation insbesondere zum Therapiesetting ausführen, da sich aus der Nutzenbewertung der Eindruck ergab, dass die Ausführungen im Dossier in dieser Hinsicht nicht klar genug waren. In diesem Zusammenhang teilt Takeda die Einschätzung des G-BA nicht, wonach die Verzerrung in der Studie keine Aussage zu bestimmten Endpunkten zulasse und führt im weiteren Verlauf der Stellungnahme folgende Punkte spezifisch aus:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Erläuterung des Therapie- und Studiensettings</li></ul>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>- Auswertung der Sicherheitsendpunkte</li><li>- Konkretisierungen zur Infektionskontrolle</li><li>- Weiteres: Operationalisierung der Symptomkontrolle, Datennachlieferung Interaktionsterme und fehlender Werte</li></ul> <p>Zusammenfassend leitet Takeda weiterhin einen klinisch relevanten Zusatznutzen für Maribavir ab, welcher basierend auf der direkt vergleichenden Evidenz aus der randomisierten, aktiv kontrollierten, pivotalen Phase-3-Studie SHP620-303 mit mindestens ‚beträchtlich‘ quantifizierbar ist.</p> <p>Die Behandlung einer CMV-Infektion erfolgt mit Ganciclovir (GCV), Valganciclovir (VGCV), Cidofovir (CDV) oder Foscarnet (FOS), wobei lediglich GCV im Anwendungsgebiet von Maribavir eine Zulassung für die Behandlung einer CMV-Infektion innehält. Für HSCT-Patienten, die für GCV nicht geeignet sind, steht seit kurzem auch FOS zur Verfügung. Somit werden die alternativen Therapieoptionen im Allgemeinen off-label eingesetzt, das heißt die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Einsatzes bei der Zielpopulation von Maribavir ist nicht von einer Zulassungsbehörde geprüft und bestätigt worden. Diese Optionen sind mit therapielimitierenden Nebenwirkungen verbunden: (V)GCV weist hämatologische Toxizitäten auf, während CDV und FOS nierentoxische Nebenwirkungen aufweisen. Damit ist die Therapie des CMV hinsichtlich des Transplantaterhalts durch die Nebenwirkung limitiert, die unter diesen Therapien auftreten [2]. Nachdem die Patienten in der Regel lange auf eine Transplantation gewartet haben, ist das Transplantat sowohl durch eine CMV-Infektion an sich als auch durch die Toxizität der bisherigen Therapieoptionen gefährdet.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Livtency 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.</p> <p>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.</p> <p>Im Endpunkt „Gesamtmortalität“ zeigte sich keine statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p>In den Endpunkten „Infektionskontrolle zu Woche 8“ und „Aufrechterhalten der Infektionskontrolle zu Woche 20“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Maribavir.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>“Drug-resistance to currently available anti-CMV agents such as ganciclovir, foscarnet and cidofovir is an emerging problem which may lead to graft loss and even be fatal for some transplant patients due to limited treatment options. Moreover, there are severe treatment-limiting toxicities with existing agents. Thus, there is an unmet medical need for CMV therapies with substantial benefit (e.g. in regard to efficacy, including lack of relevant cross-resistance and/or safety profile) over current therapeutic options in transplant patients.” [3]</i></p> <p>Mit der Zulassung von Maribavir für die refraktäre/resistente Patientengruppe wurden die bisherigen Therapieoptionen um die einzige Option ohne therapielimitierende Toxizität erweitert.</p> <p>Vor Einschluss in die Studie hatten sowohl die Patienten im Kontrollarm als auch die Patienten im Maribavir-Arm im Median schon vier Vortherapien. Dabei erstreckte sich die Anzahl der vorhergehenden Behandlungszyklen im Kontroll-Arm auf bis zu 19 und im Maribavir-Arm auf bis zu 28 [4]. Das verdeutlicht die Situation, in der sich diese Patienten befinden: Da die Patienten mit steigender CMV-Viruslast nicht antiviral unbehandelt bleiben dürfen, um das Transplantat zu erhalten und damit das Überleben des Patienten, ist in Ermangelung an geeigneten Therapieoptionen häufig eine Behandlung mit antiviralen Therapien unumgänglich, auch wenn der Patient diese vorher schon einmal erhalten hat und ggf. sogar refraktär darauf ist.</p> <p>Im Versorgungsalltag wird genau abgewogen, welche Patienten welche Therapieoption gegen eine CMV-Infektion erhalten. Das Wissen um häufige Nebenwirkungen, die zur Schädigung oder zum Verlust des Transplantats führen können, limitiert jedoch den Einsatz solcher</p>	<p>Darüber hinaus lagen für die Transplantat-Endpunkte und die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität und keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>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.</p> <p>Im Rahmen der Erhebung der Nebenwirkungen bestehen Unsicherheiten bezüglich der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeit sowie den Unklarheit zur Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen.</p> <p>Auf Studienebene verbleiben Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns sowie der Möglichkeit zum Wechsel in eine Maribavir-Rescue-Arm.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Maribavir festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimittel: Therapien werden häufig aufgrund der Nebenwirkungen abgebrochen, um den Verlust des Transplantats zu vermeiden.</p> <p>Das Risiko einer CMV-Reaktivierung unter Immunsuppression besteht für alle Transplant-Patienten und kann nur durch eine antivirale CMV-Therapie unterdrückt werden. Dabei ist die Behandlungsdauer der Patienten mit den vorhandenen Therapien vor allem begrenzt durch ihre jeweilige Toxizität:</p> <p><i>“The current standard of care involves empiric use of available anti-CMV agents such as ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, and cidofovir. The dose and duration of treatment with these agents, relative to the period in which a transplant recipient is immunosuppressed and at risk of breakthrough CMV infection/reactivation, is limited due to their respective toxicities and due to the development of resistance.” [3]</i></p> <p>Insgesamt ist demzufolge abzuleiten, dass bei Patienten unter Immunsuppression dauerhaft das Risiko einer CMV-Reaktivierung besteht so lange keine Therapie erfolgt, um diese zu unterdrücken oder aber der Patient eine CMV-spezifische Immunität erwirbt.</p> <p>Dieses Therapiedilemma definiert den Versorgungsalltag dieser Patienten und bildet sich so zwangsweise auch im Kontrollarm der Studie ab, da dieser entsprechend dem Versorgungskontext konzipiert wurde. Wie auch in der Versorgungspraxis, war auch für den Kontrollarm zu erwarten, dass ein bedeutender Anteil der Patienten die Studienmedikation abbrechen würden. Daher erfolgte die Behandlung der Patienten im Kontrollarm im Einklang mit dem Versorgungsstandard nach Einschätzung des Arztes mit den zur Verfügung stehenden Arzneimitteln. Dass die Medikation zumeist aufgrund von UE abgebrochen werden muss, spiegelt den Versorgungsalltag wider und</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>konnte folglich auch in der Studie beobachtet werden. Dadurch wird deutlich, wie schwierig die Behandlung dieser Patienten im Alltag ist und dass dringend eine verträglichere antivirale Therapieoption benötigt wird, die mit der Zulassung von Maribavir nun verfügbar ist.</p> <p>Bei Sicherheitssignalen wie Neutropenie, die unter (V)GCV häufig auftritt und Nierenschädigungen, die unter FOS und CDV auftreten können, jeweils mit der therapeutischen Konsequenz des Therapieabbruchs und damit Verlust der antiviralen Kontrolle, schließt Maribavir eine bedeutende therapeutische Lücke.</p> <p>Dabei sind auftretende Neutropenien gerade bei HSCT-Patienten von großer Relevanz, da diese einen Indikator für einen Transplantatverlust darstellen und damit auch den Tod eines Patienten zur Folge haben können. Ähnlich verhält es sich für SOT-Patienten, insbesondere bei Patienten mit einer Nierentransplantation, bei auftretenden Nierenschädigungen unter einer CMV-Therapie. Diese UE führen bei Patienten, die diese Nebenwirkungen in schwerer oder schwerwiegender Ausprägung aufweisen, oft zu einem Abbruch der Medikation, um das Transplantat nicht zu gefährden. Im Gegensatz dazu konnte ein Abbruch der Medikation aufgrund der o.g. UE unter Maribavir nicht beobachtet werden.</p> <p>Dies demonstriert, dass durch die Zulassung von Maribavir erstmals eine Therapieoption zur Verfügung steht, die durch ihr überlegenes Sicherheitsprofil eine Behandlungsdauer der CMV-Infektion gemäß Fachinformation ermöglicht.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA NB S. 44, Z. 18 ff.  S. 41, Z. 13 ff.  S. 41, Z. 15 ff.  S. 25, Z. 8 ff.  S. 43, Z 1 ff.	<p><b><u>Erläuterung des Therapie- und Studiensettings</u></b></p> <p><i>„Das Verzerrungspotential für die Infektionskontrolle wird als hoch eingeschätzt. Das ergibt sich aus dem Anteil fehlender Werte, welche für Woche 8 berichtet sind, sowie aus den möglichen Verzerrungen durch zwischenzeitliche Ereignisse (wie der Wechsel zu einer alternativen Anti-CMV-Therapie, Studienabbruch, fehlende CMV-DNA-Werte, der Wechsel der Personen im Kontrollarm in den Maribavir-Rescue-Arm). Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt „Infektionskontrolle“ ein signifikanter Vorteil für Maribavir. Die Limitationen der Auswertungen, wie der Anteil fehlender Werte sowie die Responder-Definition, gilt es dabei zu berücksichtigen.“</i></p> <p><i>„Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien lag eine CMV-Infektion bei einem CMV-DNA-Screening-Wert <math>\geq 2.730</math> IU/ml im Vollblut oder <math>\geq 910</math> IU/ml im Plasma vor. Die Wahl des Schwellenwerts konnte nicht extern verifiziert werden.“</i></p> <p><i>„Eine refraktäre CMV-Infektion wurde in der Studie definiert als das Nichterreichen einer Reduktion des CMV-DNA-Spiegels von <math>&gt; 1 \log_{10}</math> im Vollblut oder Plasma nach einer Behandlungsdauer von 14 Tagen oder länger. Laut EPAR entspricht dies nicht der aktuellen Definition von refraktärer CMV-Infektion. Vielmehr sollte eine refraktäre CMV-Infektion definiert sein als „CMV-Virämie, die nach einer mindestens</i></p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Es wurde im Verhältnis 2:1 in den Behandlungsarm mit Maribavir (N = 235) oder den Kontroll-Arm (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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>14-tägigen Behandlungsdauer ansteigt (&gt; 1 log10 Anstieg in CMV-DNA-Level)“ und Personen mit persistierenden (&lt; 1.000 IU/ml) und nachgewiesenen, aber nicht quantifizierbaren (&lt; 137 IU/ml) CMV-DNA-Titern sollten nicht als refraktär angesehen werden [2,3].“</i></p> <p><i>„Es ist unklar, ob der Wechsel zu einer alternativen Anti-CMV-Therapie uneingeschränkt und jederzeit für die Patientinnen und Patienten in beiden Armen möglich war.“</i></p> <p><i>„Aus den Studienergebnissen geht hervor, dass einem Teil der Patientinnen und Patienten im Interventions- und im Kontrollarm eine alternative Anti-CMV-Therapie verabreicht wurde. Welche Kriterien für die Entscheidung des Wechsels auf eine Alternativtherapie herangezogen wurden und welche Medikation hiervon umfasst ist, konnte nicht identifiziert werden.“</i></p> <p>Anmerkung Takeda:</p> <p>Maribavir wird für Patienten eingesetzt, die refraktär (mit oder ohne Resistenz) auf vorherige CMV-Therapien sind. Die Therapiemöglichkeiten für diese Patienten sind zu diesem Zeitpunkt größtenteils ausgeschöpft, da die bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen aufgrund fehlender Wirkung oder hoher Toxizität keine befriedigende Perspektive boten. Bis zur Zulassung von Maribavir stellte die Verwendung der im Kontrollarm eingesetzten Wirkstoffe trotz ihrer unbefriedigenden Perspektive die einzige zur</p>	<p>Primärer Endpunkt war die CMV-Infektionskontrolle zu Woche 8. Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheits- bezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Die Studie bestand aus einer zweiwöchigen Screening-Phase, einer achtwöchigen Behandlungsperiode und einem Follow-Up von 12 Wochen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verfügung stehende Behandlungsoption dar, sodass der Kontrollarm die Versorgungsrealität bis zur Zulassung von Maribavir vollständig abbildet.</p> <p>Die vom G-BA angeführten „zwischenzeitlichen Ereignisse“ (Wechsel zu einer alternativen Anti-CMV-Therapie, Studienabbruch, der Wechsel der Personen im Kontrollarm in den Maribavir-Rescue-Arm) als Gründe für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie und einzelner Endpunkte kann vor diesem Hintergrund nicht nachvollzogen werden. Wären diese im Rahmen des Studiendesigns restriktiver vorgeschrieben oder sogar nicht erlaubt gewesen, wäre eine repräsentative Abbildung des Versorgungskontextes nicht länger gegeben.</p> <p>Das zeigt sich auch bei der Definition der Refraktärität innerhalb der Studie.</p> <p>International ist kein anerkannter Schwellenwert für die Diagnose einer CMV-Infektion definiert [2; 5]. Es entspricht somit der Versorgungspraxis, im Behandlungszentrum einen einheitlichen Schwellenwert für die Überwachung der Patienten zu definieren und daraus Therapieentscheidungen abzuleiten. Daher ist die Studiendefinition einer vorliegenden CMV-Infektion als geeignet zu einstufen.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der vom G-BA aufgeführten Definition der Refraktärität nach Chemaly [6] handelt es sich um einen Diskussionsbeitrag für eine mögliche Verwendung in Studien ohne Relevanz für den Versorgungsalltag. Eine Verwendung dieser Definition in der zulassungsbegründenden Studie hätte die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungsalltag deutlich erschwert. Die Refraktärität ist in der SOLSTICE-Studie (SHP620-303) strenger definiert, womit nicht erst abgewartet werden muss, bevor eine adäquate Behandlung erfolgt. Nach dem Verständnis von Takeda entspricht die in der Studie verwendete Definition dem Versorgungsalltag. Zudem ist diese Definition konsistent mit der Konsensusdefinition gemäß der <i>European Conference on Infections in Leukaemia</i> (ECIL 7) [7].</p> <p>Im Kontrollarm war eine reduziertes Ansprechens auf die investigator assigned treatments (IAT) aufgrund beschränkter Therapieoptionen und der im Grunde austherapierten Patientenpopulation zwar zu erwarten, allerdings spiegelt diese auch die Versorgungssituation ohne Maribavir wider. Bei den teils schwerwiegenden UE unter den Therapien mit (V)GCV, CDV und FOS ist ein Abbruch der Medikation Versorgungsstandard. In der Studie SHP620-303 wurde die Therapie der Patienten im Vergleichsarm durch die Prüfarzte ausgewählt, weshalb die Studie den Versorgungskontext darstellt. Patienten, für die aufgrund</p>	



Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unzureichenden Ansprechens oder Nebenwirkung nach Einschätzung des Prüfarztes eine Weiterbehandlung mit der initial zugeteilten Therapie nicht zielführend erschien, konnten auf eine alternative Therapie umgestellt werden. Auch dieses Vorgehen entsprach in jeder Hinsicht dem Versorgungsstandard. Die Entscheidung über einen möglichen Wechsel zu einer alternativen Therapie außerhalb des Rescue-Arms (also innerhalb des Kontrollarms) traf der Prüfarzt nach ärztlichem Ermessen. Der Wechsel auf eine alternative Therapie ist gleichbedeutend mit dem Versagen der Studienmedikation.</p> <p>Auf die Abbruchgründe im Rahmen der Studie SHP620-303 wird dezidiert in einem späteren Abschnitt der Stellungnahme eingegangen.</p> <p>In den Abbruchgründen aufgrund von UE zeigt sich, dass bei einem Großteil der Patienten die Studienmedikation im Kontrollarm aufgrund von einer Neutropenie oder anderer Erkrankungen des Blut-/Lymphsystems sowie aufgrund von Nierenschädigungen abgebrochen wurden. Wie in der Darstellung zur Sicherheit in der Stellungnahme weiter gesondert ausgeführt wird, ist das Auftreten insbesondere der o.g. UE patientenrelevant und von hoher therapeutischer Relevanz. Bedenken hinsichtlich potenzieller Verzerrungen und Überschätzungen wurden durch die von der EMA angeforderten Sensitivitätsanalysen ausgeräumt [3].</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Studie handelt es sich um eine RCT, die entsprechend den Regeln der evidenzbasierten Medizin konzipiert und durchgeführt wurde sowie dabei repräsentativ für den Versorgungsalltag ist, sodass deren Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wird. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Maribavir ist anhand dieser Datengrundlage möglich.</p>	
<p>G-BA NB S. 42, Z. 19 ff.</p>	<p><b><u>Erläuterung des Therapie- und Studiensettings</u></b></p> <p><b><u>Resistenz</u></b></p> <p><i>„Anzumerken ist jedoch, dass von den 56 Studienteilnehmenden, die im Kontrollarm mit Ganciclovir bzw. Valganciclovir behandelt wurden, über die Hälfte (57 %) gegenüber Ganciclovir bzw. Valganciclovir resistent war. Es ist möglich, dass Personen im Kontrollarm mit Resistenz gegenüber der Therapie nicht der Versorgung angemessen therapiert wurden, da ein Ansprechen dieser Personen auf einen Wirkstoff, gegenüber dem sie resistent waren, erschwert erscheint.“</i></p> <p>Anmerkung Takeda:</p> <p>Der erneute Einsatz von Wirkstoffen, auf die zuvor eine Resistenz festgestellt wurde, wird von der Deutschen S2k-Leitlinie: ‚Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie' gestützt [2]. Dieses Vorgehen entspricht somit auch der deutschen Versorgungspraxis, auch wenn mit einer geringeren Ansprechrate zu rechnen ist. Dieser Umstand demonstriert erneut den hohen therapeutischen Bedarf, der durch die Zulassung von Maribavir adressiert wird. Für die konkrete Frage, in der es um den erneuten Einsatz von (V)GCV bei Patienten mit nachgewiesener Resistenz auf (V)GCV geht, ist festzustellen, dass dies in der deutschen Versorgung bei SOT-Patienten stärker von Relevanz ist, da die Vermeidung nierentoxischer Substanzen oberstes Therapieprinzip ist, insbesondere bei nierentransplantierten Patienten. 25 der 27 Patienten, die trotz Resistenz gegen (V)GCV erneut damit behandelt wurden, wiesen bereits eine Nierenschädigung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung auf.</p> <p>Dem gegenüber ist bei HSCT-Patienten die Vermeidung einer Neutropenie als Frühindikator eines Transplantatverlusts von höchster Relevanz, sodass der Einsatz von (V)GCV bei resistenten Patienten in der deutschen Versorgungspraxis auf Einzelfälle beschränkt sein wird. In der Studie 303 bestätigt sich genau das: Es war genau 1 HSCT-Patient ohne Nierenschädigung, der trotz vorheriger Resistenz erneut mit (V)GCV behandelt wurde; diese Entscheidung des Prüfarztes wurde offenbar aufgrund anderer patientenindividueller Faktoren getroffen.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es muss hierbei betont werden, dass die Nicht-Behandlung einer CMV-Infektion eines immunsupprimierten Transplantat-Patienten keine Option ist. Die Erhaltung des Transplantats steht bei der CMV-Behandlung im Vordergrund und darf nicht durch die Nebenwirkungen einer antiviralen Therapie in Gefahr gebracht werden.</p> <p>Unter den insgesamt 32 Patienten im IAT-Arm, die (V)GCV-Resistenzen aufwiesen, waren 5 HSCT-Patienten und 27 SOT-Patienten (ausführliche Datendarstellung siehe [8]). Von den 5 HSCT-Patienten mit (V)GCV-Resistenz erhielten 3 Patienten im Rahmen der Studie 303 eine Therapie mit (V)GCV. Zwei dieser Patienten wiesen Resistenzen gegen alle einsetzbaren Wirkstoffe im IAT-Arm auf. Einer dieser Patienten wies ebenso wie der dritte Patient zusätzlich eine Nierenschädigung auf, weshalb der Prüfarzt eine Behandlung mit CDV oder FOS vermied und erneut mit (V)GCV behandelte.</p> <p>Von den 27 SOT-Patienten wiesen 25 Patienten eine Nierenschädigung und/oder ein Nierentransplantat auf (17 Patienten), die eine Therapie mit CDV oder FOS aufgrund der nierentoxischen Nebenwirkungen ausschlossen und eine erneute Therapie mit (V)GCV begründeten.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt entspricht das Patientenkollektiv der Studie SHP620-303 dem, was auch die Patienten in der Zielpopulation charakterisiert: Es handelt sich um ein- oder mehrfach refraktäre Patienten [4] mit und ohne Resistenz ihrer CMV-Infektion. Maribavir zeigt in dieser Studie eine wirksame CMV-Infektionskontrolle und ein gutes Sicherheitsprofil, v.a. in Bezug auf die so wichtigen UE Neutropenie und Nierenschädigung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Patienten mit Resistenzen gegen (V)GCV sind Teil der Zielpopulation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet von Maribavir und wurden in der Studie SHP620-303 angemessen und leitliniengerecht behandelt. Die Alternativlosigkeit bei der Behandlung im Kontrollarm spiegelt den Versorgungsalltag vor Zulassung von Maribavir wider und betont den hohen medizinischen Bedarf in dieser Indikation.</p> <p>Bei der Studie handelt es sich um eine direkt vergleichende RCT, die entsprechend den Regeln der evidenzbasierten Medizin konzipiert und durchgeführt wurde sowie dabei repräsentativ für den Versorgungsalltag ist. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Maribavir ist anhand dieser Datengrundlage möglich.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA NB S. 37, Z. 14 ff. S. 23, Z. 40 ff. S. 21, Z. 13 ff. S. 43, Z. 8 ff.	<p><b><u>Auswertung der Sicherheitsendpunkte</u></b></p> <p><i>„Ausgewertet wurden UE jedoch ab Einnahme der Studienmedikation bis Ende der Studie bzw. bis Einnahme von Maribavir im Rescue-Arm. Dies traf im IAT-Arm auf 22 Personen (19 %) zu (vgl. Tabelle 9).“</i></p> <p><i>„Post hoc berechnet der pU Ereigniszeitanalysen, die sich jedoch ausschließlich auf den Zeitraum während der Behandlung beziehen. Patientinnen und Patienten 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 oder ab Start der Rescue-Therapie bzw. einer anderen CMV-Therapie.“</i></p> <p><i>„Der pU führt nicht dazu aus, ob die Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung erfolgte. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.“</i></p> <p><i>„Die Möglichkeit für Personen aus dem Kontrollarm nach mindestens 3 Wochen der 8-wöchigen Studienbehandlung in den Maribavir-Rescue-Arm zu wechseln wurde aus ethischen Gründen erlaubt, erschwert im Hinblick auf das ITT-Prinzip allerdings die Interpretation der Ergebnisse.“</i></p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung Takeda:</p> <p>Takeda teilt die Einschätzung des G-BA nicht, wonach die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nicht dem Intention To Treat (ITT)-Prinzip entspräche. Die im Dossier vorgelegten Time To Event (TTE)-Auswertungen entsprechen in vollem Umfang dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten für die Auswertung berücksichtigt wurden. Patienten, die aus dem Kontrollarm in den Rescue-Arm wechselten, wurden lediglich zum Zeitpunkt des Wechsels in den Rescue-Arm zensiert. Diese Vorgehensweise wurde bereits in der Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte im Dossier ausführlich dargestellt. Aus diesem Grunde wird hier der wesentliche Teil der Operationalisierung nochmals zitiert [9]:</p> <p><i>„Der Beobachtungszeitraum für UE umfasste die Zeitspanne von der Unterschreibung der Einverständniserklärung bis 7 bzw. 21 Tage (für Patienten die mit CDV behandelt wurden) nach der letzten Einnahme der Studienmedikation, oder bis zum Beginn der Maribavir-Rescue Behandlung, oder bis zum Ende der Studie, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Bereits aufgetretene behandlungsbezogene</i></p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>UE wurden bis zum Ende der Follow-up-Phase weiter beobachtet (20 Wochen).“</i></p> <p><i>„Zensierung: Patienten, bei denen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums kein UE aufgetreten ist, wurden zensiert.“</i></p> <p>Aus der Darstellung geht eindeutig hervor, dass alle randomisierten Patienten in die Auswertung der Sicherheitsendpunkte eingeschlossen wurden und Patienten ohne Ereignis am Ende des Beobachtungszeitraums zensiert wurden.</p> <p>Die Aussage des G-BA ist somit sachlich nicht zutreffend, da alle randomisierten Patienten auch ausgewertet wurden. Das ITT-Prinzip wurde vollständig umgesetzt. Die vom G-BA in der Nutzenbewertung in den Tabellen 19-21 vorgelegten Analysen zur Sicherheit sind nicht sachgerecht, da die rein deskriptive Darstellung von Ereignisraten die unterschiedlichen Behandlungsdauern nicht berücksichtigt. Die von Takeda vorgenommenen TTE-Analysen entsprechen hingegen explizit den Anforderungen der Modulvorlage für Modul 4 als Teil der G-BA Verfahrensordnung.</p> <p>Die Darstellung der Sicherheitsendpunkte in der Nutzenbewertung durch den G-BA erscheint selektiv und berücksichtigt aus der Sicht von Takeda die therapeutisch relevanten Sicherheitssignale nicht.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich trotz der beschriebenen Unsicherheiten Vorteile von Maribavir in der Kategorie Nebenwirkungen.</p>



Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu diesen gehören insbesondere das Auftreten einer Neutropenie als Anzeichen eines Transplantatverlusts bei HSCT und das Auftreten von Nierenschädigungen, die einen limitierenden Faktor bei der CMV-Behandlung insbesondere von nierentransplantierten Patienten darstellen. Diese UE stellen für die Patienten und Behandler relevante Ereignisse dar, da sie über den Erhalt des Transplantats entscheiden. In beiden Endpunkten zeigt Maribavir eine deutliche Überlegenheit gegenüber dem IAT-Arm.</p> <p>In der Gruppe der HSCT-Patienten, brachen im Kontrollarm 8,5 % die Studienmedikation aufgrund des Auftretens einer teils schweren Neutropenie ab. Im Maribavir-Arm erfolgte kein einziger Abbruch der Studienmedikation aufgrund des Auftretens einer Neutropenie [10]. Auch in der Gruppe der SOT-Patienten konnte gezeigt werden, dass unter der Therapie mit Maribavir kein einziger Therapieabbruch aufgrund von Nierenereignissen wie akuter Nierenschädigung erfolgte, während dieses UE bei 8,7 % der SOT-Patienten im Kontrollarm zum Abbruch der Studienmedikation geführt hat [10].</p> <p>Insgesamt wird zusätzlich von der EMA bestätigt, dass das Sicherheitsprofil von Maribavir gegenüber den alternativen CMV-Behandlungen vorteilhaft ist, insbesondere in Bezug auf hämatologische und Nierentoxizität[3]:</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„The safety profile of maribavir is clearly superior to available treatments, with dysgeusia and abdominal complaints as the main side effects. There is no evident haematological or renal toxicity.“</i></p> <p>Eine objektive Einschätzung zur Unterscheidung erkrankungsbezogener und nicht erkrankungsbezogener UE ist nicht möglich, da die Symptome einer CMV-Infektion vielfältig und unspezifisch sein können. Tatsächlich lässt sich nur für CMV-bezogene Ereignisse feststellen, dass diese UE erkrankungsbezogen sind.</p> <p>Wie die deskriptive Darstellung der Ereignisraten in Tabelle 19 der G-BA Nutzenbewertung zeigt, stellt die Mit-Berücksichtigung der CMV-bezogenen Ereignisse eine konservative Darstellung der Sicherheitsdaten auch im Rahmen der TTE-Analysen dar. Hierzu ist weiterhin anzumerken, dass eine CMV-Virusreaktivierung nur bei jenen Patienten auftreten kann, die zuvor den Endpunkt CMV-Infektionskontrolle erreicht hatten, sodass die Häufung unter Maribavir auch in Zusammenhang mit der signifikant überlegenen Wirksamkeit in Bezug auf diesen Endpunkt betrachtet werden muss.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Takeda hat mit dem Maribavir-Dossier eine ITT-konforme Auswertung der TTE-Analysen entsprechend der G-BA Dossier-Vorlage vorgelegt. Die Sicherheitsdaten, insbesondere in Bezug auf</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schwere Ereignisse, sowie UE, die zu Therapieabbrüchen führten, zeigen patientenrelevante Vorteile zugunsten von Maribavir. In Verbindung mit dem patientenrelevanten Vorteil beim primären Endpunkt, Virämie-Clearance zu Woche 8, leitet Takeda einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.	
G-BA NB S. 45, Z. 22 ff.	<p><b><u>Auswertung der Sicherheitsendpunkte</u></b>  <b><u>Therapieabbrüche und Rescue-Arm</u></b></p> <p><i>„Neben dem Wechsel von 22 Personen aus dem Kontrollarm in den Maribavir-Rescue-Arm, könnte eine mögliche Begründung für die unterschiedliche Behandlungsdauer der höhere Anteil an Therapieabbrüchen im Kontrollarm sein (Maribavir: 22 %; IAT: 68 %). Aus den unterschiedlichen Behandlungszeiten könnte eine Verzerrung zuungunsten von Maribavir entstehen.“</i></p> <p>Anmerkung Takeda:</p> <p>Durch die längere Behandlungsdauer im Maribavir-Arm bilden alle im Dossier angegebenen Vorteile für Maribavir in Bezug auf die Sicherheitsendpunkte lediglich die Untergrenze ab und werden insgesamt unterschätzt. Daher ist der abzuleitende Zusatznutzen mindestens als beträchtlich zu quantifizieren.</p>	<p>Für die Studie SHP620-303 liegt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Möglichkeit zum Wechsel in den Maribavir Rescue-Arm spiegelt zudem die Versorgungsrealität wider. Der Wechsel erfolgte nicht willkürlich, sondern nach objektiven klinischen und vorab definierten Kriterien. Diese Kriterien umfassen das Erfüllen mindestens einer der folgenden drei Kriterien: Erhöhung der CMV-DNA-Konzentration im Vollblut oder Plasma von <math>\geq 1 \log_{10}</math> im Vergleich zu Baseline, Gewebe-invasive CMV-Erkrankung nach einer Behandlung von mindestens drei Wochen (einhergehend mit einer Reduktion der CMV-DNA-Konzentration im Vollblut oder Plasma von <math>&lt; 1 \log_{10}</math> im Vergleich zu Baseline und keiner Verbesserung oder Verschlechterung der Gewebe-invasiven CMV-Erkrankung bei zu Baseline symptomatischen Patienten oder Entwicklung einer Gewebe-invasiven CMV-Erkrankung bei zu Baseline asymptomatischen Patienten) sowie das Nicht-Erreichen einer CMV-Infektionskontrolle, sodass eine weiterführende anti-CMV Behandlung erforderlich ist und das Vorliegen einer Intoleranz gegen die IAT.</p> <p>Bei einer solchen Studie, die z.T. mehrfach therapierefraktäre und/oder -resistente Patienten betrachtet und diese bekanntermaßen toxischen Wirkstoffen aussetzt, keinen Rescue-Arm anzubieten, ist unethisch und würde auch die Rekrutierung behindern, wenn nicht sogar unterbinden. Ohne diesen Rescue-Arm wäre eine direkt vergleichende Studie gegen die bisher in der</p>	<p>Die Aussagesicherheit wird daher in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Versorgung eingesetzten Wirkstoffe nicht umsetzbar. Die Alternative wäre eine einarmige klinische Studie gewesen mit einem Evidenzgrad unterhalb dem einer RCT mit einem deutlich höheren Verzerrungspotenzial und die nicht mehr zur vergleichenden Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Maribavir gegenüber dem bestehenden Versorgungsstandard geeignet wäre.</p> <p>Dass der Rescue-Arm angeboten wurde, diene folglich sowohl den in die RCT eingeschlossenen Patienten als auch dem vergleichenden Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit, der in dieser seltenen Erkrankung angestrebt wurde, Dass der Rescue-Arm angeboten wurde, diene folglich sowohl den eingeschlossenen Patienten als auch dem vergleichenden Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit, und darf Takeda nicht aufgrund daraus entstehender methodischer Herausforderungen im Rahmen der Nutzenbewertung zum Nachteil ausgelegt werden. Zudem zeigte sich, dass der Maribavir Rescue-Arm von einem kleinen Teil der Patienten (18,9 %) im Kontrollarm nach strengen Kriterien genutzt wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Von 22 Maribavir-Rescue-Patienten wechselten 8 Patienten wegen Nierenschädigungen, 4 Patienten aufgrund von Neutropenie und 2 aufgrund anderer UE in den Maribavir Rescue Arm.</li> </ul>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lediglich 8 Patienten wechselten wegen fehlender Wirksamkeit der IAT in den Maribavir-Rescue-Arm.</li> <li>• Insgesamt wechselten demnach 14 von 22 Patienten (63,6 %) aufgrund aufgetretener UE unter Therapie mit IAT in den Rescue-Arm (ausführliche Datendarstellung siehe [11]).</li> </ul> <p>Ein ähnliches Bild zeigt sich auch insgesamt bei den Therapieabbrüchen im gesamten Vergleichsarm.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Von den 79 Patienten brachen 36 Patienten (45,6 %) die Studienmedikation aufgrund von UE ab. Abbruchgründe sind vornehmlich auf die wesentlichen Nebenwirkungen zurückzuführen: Diese umfassten insbesondere Neutropenien und Störung des Blut- und Lymphsystems, die bei 35,1 % und Nierenschädigungen, die bei 29,7 % der Patienten zu einem Therapieabbruch im Kontrollarm führten (ausführliche Datendarstellung siehe [10]).</li> <li>• Trotz vorhandener Refraktärität und teilweiser Resistenzen gegen die Vergleichstherapien brachen lediglich 20,3 % (26 von 79 Patienten) die Therapie wegen unzureichender Wirksamkeit ab.</li> </ul>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies zeigt, dass die vorhandenen Therapieoptionen zwar begrenzt wirksam sind, aber die auftretenden UE unter diesen so gravierend sind, dass diese Therapien vorzeitig abgebrochen werden müssen. Im Gegensatz dazu sind unter Maribavir die Abbruchraten aufgrund von UE deutlich geringer [12].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Rescue-Arm und Therapieabbrüche bilden den aktuellen Versorgungsalltag vollständig ab und erhöhen deshalb nicht das Verzerrungspotential der Studie. Die Studie ist zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Maribavir geeignet.</p>	
<p>G-BA NB S. 15, Z. 37 ff.  S. 43, Z. 41</p>	<p><b><u>Konkretisierungen zur Infektionskontrolle</u></b></p> <p><i>„Bezüglich der Aufrechterhaltung der Infektionskontrolle lässt sich nur für einen Teil der Studiendauer eine Aussage machen, da es sich um eine Momentaufnahme zu Woche 12, 16, 20 handelt.“</i></p> <p><i>„Der Anteil an Respondern sinkt allerdings von 131 (56 %) in Woche 8 im Maribavir-Arm auf 53 (23 %) in Woche 12 und auf 44 (19 %) in Woche 16 und 20. Auch im Kontrollarm sinkt der Anteil der Responder schnell von 28 (24 %) in Woche 8 auf 12 (10 %) in Woche 12 und 16 und auf 11 (9 %) in Woche 20.“</i></p> <p>Anmerkung Takeda:</p>	<p>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 &lt; 137 IU/ml im Blutplasma, bestätigt in zwei aufeinanderfolgenden Proben nach Baseline, die mindestens fünf Tage auseinander liegen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei den Analysen der CMV-Infektionskontrolle zu Woche 12, 16 und 20 handelt es sich entgegen der Darstellung des G-BA nicht um Momentaufnahmen. Die Operationalisierung für diesen Endpunkt aus dem Dossier wird an dieser Stelle noch einmal für den G-BA präzisiert:</p> <p>Die Auswertung der Infektionskontrolle zu Woche 12 definierte Patienten als Responder, falls sie in Woche 8 UND in Woche 12 eine Infektionskontrolle aufwiesen.</p> <p>Die Auswertung der Infektionskontrolle zu Woche 16 definierte Patienten als Responder, falls sie in Woche 8 UND in Woche 12 UND in Woche 16 eine Infektionskontrolle aufwiesen.</p> <p>Die Auswertung der Infektionskontrolle zu Woche 20 definierte Patienten als Responder, falls sie in Woche 8 UND in Woche 12 UND in Woche 16 UND in Woche 20 eine Infektionskontrolle aufwiesen [9].</p> <p>Über eine Infektionskontrolle verfügten Patienten mit bestätigter CMV-Virämie-Clearance zum Zeitpunkt der Auswertung (Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20). Diese war definiert als CMV-DNA-Konzentration im Plasma &lt;LLOQ (d.h. &lt;137 IU/mL) bei der Bewertung durch ein zentrales Speziallabor in zwei aufeinanderfolgenden Post-Baseline-Proben im Abstand von mindestens 5 Tagen, unabhängig davon, ob eine der beiden der in</p>	<p>Symptomatik begonnen werden, da die CMV-Erkrankung für diese Patientengruppe eine ernstzunehmende Komplikation darstellt.</p> <p>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.</p> <p>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 &gt; 137 IU/ml liegen. Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p>Für den Endpunkt Infektionskontrolle zu Woche 8 sowie für das Aufrechterhalten der Infektionskontrolle zu Woche 20 zeigt sich ein</p>



Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Studie zugewiesenen Behandlungen vor dem Ende der vorgeschriebenen 8-wöchigen Therapie abgesetzt wurde.</p> <p>Sollte der Nachweis einer Infektionskontrolle in den Wochen 12, 16 oder 20 nicht vorliegen (keine Infektionskontrolle vorhanden, kein Nachweis einer Infektionskontrolle vorhanden), so wurden die entsprechenden Patienten nicht als Responder gewertet.</p> <p>Es ist dabei krankheitsimmanent, dass bei andauernder Immunsuppression die CMV-Viruslast nach Beendigung der CMV-Therapie wieder ansteigen kann, und dies sowohl im MBV- als auch im IAT-Arm. Bestehende Vorteile in den Wochen 12 bis 20 können hier insbesondere darauf zurückgeführt werden, dass Patienten im Maribavir-Arm aufgrund des überlegenen Sicherheitsprofils länger behandelt werden konnten als im Kontrollarm und somit eine bessere Wirksamkeit erreicht werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Takeda stimmt mit der Einschätzung des G-BA überein, dass der Endpunkt „Infektionskontrolle“ für die Ableitung eines Zusatznutzens von Maribavir gegenüber IAT geeignet ist.</p>	<p>statistisch signifikanter Vorteil für Maribavir gegenüber dem Kontrollarm.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA NB S. 17, Z. 38 ff.  S. 18, Z. 2 ff.</p>	<p><b>Weiteres</b> <u>Operationalisierung der Symptomkontrolle</u></p> <p><i>„Die gewählte Operationalisierung des CMV-Syndroms basiert auf Symptomen und Laborparametern, die sich in ihrer Bedeutung für die Erkrankten unterscheiden. Durch das Erfüllen von 2 der 6 Kriterien ist es möglich, dass ein CMV-Syndrom lediglich auf Grundlage von Laborparametern festgestellt wurde. Eine Operationalisierung, in der mindestens ein klinisches Symptom (oder ein Laborparameter mit Schweregrad <math>\geq 3</math>) erfüllt war, wurde nicht vorgelegt.“</i></p> <p><i>„Die Diagnose einer gewebeinvasiven CMV-Erkrankung sollte vorzugsweise mit einer Biopsie erfolgen [4]. In der Studie SHP620-303 bestand neben der Möglichkeit einer Biopsie auch ein anderes Verfahren zu verwenden. Die Validität des Endpunkts ist daher potentiell gemindert.“</i></p> <p>Anmerkung Takeda:</p> <p>In dieser Indikation sind Laborparameter als patientenrelevant zu betrachten, da das Warten auf die Manifestation einer klinischen Symptomatik zu schweren Komplikationen wie einer Behandlungsverzögerung, Transplantatverlust und (im schlimmsten Fall) sogar Letalität führen kann. Zudem entspricht die obige Operationalisierung des CMV-Syndroms dem Versorgungsstandard.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Bewertung wurde von einem unabhängigen, verblindeten Endpoint Adjudication Committee (EAC) überprüft und final beurteilt. Das EAC bestand aus Transplantationsmedizinern. Die klinische Erfahrung der verblindeten EAC sollte auch im Rahmen dieser Nutzenbewertung Beachtung finden. Die Beurteilung durch klinisches Personal und Transplantationsmediziner entspricht der Versorgungsrealität und sollte deshalb als valide anerkannt werden.</p> <p>Weiterhin lässt die Beurteilung durch das EAC und das klinische Personal in Kombination mit anderen Methoden auch ohne Biopsie eine sichere Diagnose einer gewebeinvasiven CMV-Erkrankung zu [2].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunktes Symptomkontrolle entspricht der Versorgungsrealität. Die Daten im Dossier zum Endpunkt CMV-Syndrom sind gemäß der angegebenen Operationalisierung geeignet und relevant für die Quantifizierung des Zusatznutzens.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA NB S. 24, Z. 13 ff. S. 25, Z. 21 ff.</p>	<p><b><u>Weiteres</u></b> <b><u>Datennachlieferung Interaktionsterme und fehlender Werte</u></b></p> <p><i>„Der pU legt für „CMV-Resistenz“, „Region“ und „Vorherige Anwendung von Anti-Lymphozyten“ Interaktionsterme vor. Weitere Interaktionsterme konnten nicht identifiziert werden. Eine Interpretation aller Subgruppenanalysen ist daher nicht möglich.“</i></p> <p><i>„Der Anteil fehlender Werte ist für die Infektionskontrolle lediglich zu Woche 8 berichtet und liegt im Maribavir-Arm bei 17 Personen (7,2 %), im Kontrollarm bei 24 Personen (20,5 %). Für die übrigen Erhebungszeitpunkte liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.“</i></p> <p>Anmerkung Takeda:</p> <p>Bei dem vorliegenden Nutzendossier handelt es sich um ein Dossier zur Quantifizierung des Zusatznutzens für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Die Vorlage und Interpretation von Subgruppenauswertungen sind nicht angezeigt. Die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen haben somit einen ergänzenden Charakter, ohne Relevanz für die Quantifizierung des Zusatznutzens.</p> <p>Dennoch legt Takeda mit dieser Stellungnahme weitere Interaktionsterme vor. Hierbei handelt es sich um Interaktionsterme für den Endpunkt CMV-Infektionskontrolle für die vom G-BA</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angefragten Subgruppen. Interaktionsterme werden ergänzend auch für die wichtigsten Sicherheitsendpunkte zur Verfügung gestellt (ausführliche Datendarstellung siehe [13]). In allen Fällen liegen keine nachweisbaren Interaktionen vor, sodass auf eine Präsentation der entsprechenden Subgruppen an dieser Stelle verzichtet wird.</p> <p>Zusätzlich werden die Auswertungen zur CMV-Infektionskontrolle der Wochen 12, 16 und 20 um die Darstellung der fehlenden Werte ergänzt [14].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es liegen mit dieser Stellungnahme alle Interaktionsterme für die a priori geplanten Subgruppen vor, ebenso wie die fehlenden Werte für den Endpunkt CMV-Infektionskontrolle für die Zeitpunkte zu Woche 12, 16 und 20.</p> <p>Es besteht folglich kein Grund an der Validität und Interpretierbarkeit der vorgelegten Daten aus der Studie SHP620-303 zu zweifeln.</p> <p>Anhand dieser aktiv kontrollierten RCT ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Maribavir möglich.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

1. Takeda Pharmaceuticals International AG 2022. Fachinformation LIVTENCITY®. Stand: November 2022.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) 2019. S2k-Leitlinie: Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie. AWMF-Registernummer 093 - 002.
3. European Medicines Agency (EMA) 2022. European Public Assessment Report LIVTENCITY. EMA/792160/2022. Procedure No. EMEA/H/C/005787/0000.
4. Takeda GmbH 2023. Study SHP620-303. Number of Prior Anti-CMV Treatment Cycles by Treatment Group.
5. Ljungman, P., Boeckh, M., Hirsch, H. H., Josephson, F., Lundgren, J., Nichols, G., Pikis, A., Razonable, R. R., Miller, V., Griffiths, P. D. & for the Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development, F. 2017. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases*, 64, 87-91.
6. Chemaly, R. F., Chou, S., Einsele, H., Griffiths, P., Avery, R., Razonable, R. R., Mullane, K. M., Kotton, C., Lundgren, J., Komatsu, T. E., Lischka, P., Josephson, F., Douglas, C. M., Umeh, O., Miller, V. & Ljungman, P. 2019. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68, 1420-6.
7. Ljungman, P., de la Camara, R., Robin, C., Crocchiolo, R., Einsele, H., Hill, J. A., Hubacek, P., Navarro, D., Cordonnier, C. & Ward, K. N. 2019. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet. Infectious diseases*, 19, e260-e72.
8. Takeda GmbH 2023. CMV-Resistenz im IAT-Arm der Studie SHP620-303.
9. Takeda GmbH 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Maribavir (Liventency®). Modul 4 A.
10. Takeda GmbH 2023. Studie SHP620-303. Auflistung der UE, die zum Studienabbruch führten.
11. Shire Human Genetic Therapies Inc. 2022. Study SHP620-303. Listing of Reason for Switch to Maribavir Rescue Arm (Safety Set).
12. Shire Human Genetic Therapies Inc. 2022. TEAE Leading to Treatment Discontinuation by Treatment Group, Sytem Organ Class (SOC), Preferred Term (PT), Severity and Transplant Type (Safety Set).
13. Shire Human Genetic Therapies Inc. & Takeda Development Center Americas Inc. 2022 & 2023. Subgruppenanalysen zur Studie SHP620-303.
14. Takeda GmbH 2023. Berechnung fehlender Werte für den Endpunkt „Infektionskontrolle“ (Studie SHP620-303).

## 5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Datum	17.03.2023
Stellungnahme zu	Maribavir - 2022-12-01-D-898
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie sind erstaunt, dass bei dieser komplexen Thematik und orphan drug Status kein Fachgutachter bei der Erstellung des Dossiers hinzugezogen werden konnte. Es wäre auch für zukünftige Verfahren wünschenswert zu erfahren, wann und wie viele Fachgutachter das IQWIG für das Verfahren angefragt hat.	Die allgemeineren Aussagen werden zur Kenntnis genommen.
Es bleibt nach Studium der Stellungnahme und Internetrecherche unklar, welche medizinische Kompetenz die vier am Dossier beteiligten Mitarbeiter des IQWIG in der Behandlung von transplantationspezifischen Infektionen vorweisen können.	Die allgemeineren Aussagen werden zur Kenntnis genommen.
Die Bewertungsdossier des IQWIG und Nutzerbewertung des G-BA haben fachliche Mängel, die möglicherweise den vorgenannten Punkten geschuldet sind. Umso wichtiger ist für die DGP eine Beteiligung der Fachöffentlichkeit, von der wir erwarten, dass diese in eine gründliche Überarbeitung der Dokumente mündet.	Die allgemeineren Aussagen werden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier S. 12	<p>Bei der Schätzung der Anzahl Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bleibt stellenweise unklar, ob die Zahl der CMV-Infektionen nur im ersten Jahr nach Transplantation berücksichtigt worden. Bei den AOKplus-Daten ist die Beschränkung aufs erste Jahr nach Transplantation explizit erwähnt. Bei den Daten, die aus der Expertenbefragung entstanden sind, bleibt unklar, ob der Anteil sich auf die Gesamtphase nach Transplantation oder lediglich das erste Jahr nach Transplantation bezieht.</p> <p>Aus klinischer Sicht treten allerdings CMV-Infektionen auch nach dem ersten Jahr der Transplantation auf, zumal im ersten Jahr häufig eine CMV-Prophylaxe angewendet wird. Eine nachvollziehbare Schätzung des Patientenanteils nach HCT und SO mit CMV-Infektion ist somit aus den Daten des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorhanden. Die angegebenen Zahlen entsprechen nach unserer Erfahrung übrigens nicht der Realität in der Nachsorge nach Lungentransplantation. Es stellt sich die Frage, ob wirklich alle SOT-Verfahren bei der Expertenbefragung berücksichtigt wurden.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 41, Absatz 2	<p>Anmerkung: „Eine refraktäre CMV-Infektion wurde in der Studie definiert als das Nichterreichen einer Reduktion des CMV-DNA-Spiegels von &gt; 1 log10 im Vollblut oder Plasma nach einer Behandlungsdauer von 14 Tagen oder länger. Laut EPAR entspricht dies nicht der aktuellen Definition von refraktärer CMV-Infektion. Vielmehr sollte eine refraktäre CMV-Infektion definiert sein als „CMV-Virämie, die nach einer mindestens 14-tägigen Behandlungsdauer ansteigt (&gt; 1 log10 Anstieg in CMV-DNA-Level)“ und Personen mit persistierenden (&lt; 1.000 IU/ml) und nachgewiesenen, aber nicht quantifizierbaren (&lt; 137 IU/ml) CMV-DNA-Titern sollten nicht als refraktär angesehen werden [2,3].“</p> <p><i>Kommentar:</i> Nach den Konsensus-Definition sollten Personen mit nicht abfallendem CMV-DNA-Wert trotz mindestens 14-tägiger Behandlungsdauer als wahrscheinlich („probable“) refraktär angesehen werden [1]. Die Änderung der Viruslast als Logstufe ist in der Interpretation der Therapieansprache dem Erreichen eines Absolutwertes überlegen. Es bleibt den Stellungnehmenden unklar, worauf sich im letzten Satz die CMV-DNA-Absolutwerte beziehen. Handelt es sich um Werte im Plasma oder im Vollblut? Klinisch macht das einen großen</p>	<p><i>Infektionskontrolle</i></p> <p>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 &lt; 137 IU/ml im Blutplasma, bestätigt in zwei aufeinanderfolgenden Proben nach Baseline, die mindestens fünf Tage auseinander liegen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Im Rahmen der Studie wurden die Patientinnen und Patienten binär als Responder bzw. Non-Responder kategorisiert. Als</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterschied, die auch im Methodenteil der zugrunde gelegten Studie SHP620-303 dargelegt werden.</p> <p>Das Nichterreichen einer Reduktion des CMV-DNA-Spiegels von &gt; 1 log<sub>10</sub> im Vollblut oder Plasma nach einer Behandlungsdauer von 14 Tagen oder länger beinhaltet sowohl einen Anstieg, als auch einen fehlenden Abfall der Viruslast. Der oben beschriebene Grenzwert von „1.000 IU/ml“ gibt keine Auskunft über den Therapieerfolg. Ein Patient der trotz einer Behandlungsdauer von 14 Tagen oder länger von 1200 IU/ml auf 900 IU/ml „abfällt“ muss aus virologischer Sicht als refraktär beurteilt werden. Im Unterschied entspricht eine Änderung von 9000 auf 900 IU/ml (d.h. 1 Logstufe) einer klinisch signifikanten Virusreduktion. Auch hilft der Grenzwert von 1000 IU/ml ohne Kenntnis anderer klinische Faktoren (zum Beispiel das Vorliegen einer Primärinfektion oder Virus-Reaktivierung) nicht in der Beurteilung, ob es sich um eine klinisch relevante Virusinfektion handelt oder nicht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir empfehlen eine Überarbeitung dieses Abschnitts, am besten unter Hinzuziehung eines Fachgutachters.</p>	<p>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 &gt; 137 IU/ml liegen. Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 42, Absatz 3	<p>Anmerkung: „Bezüglich der Resistenzsituation zu Baseline zeigten sich keine großen Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 11). Anzumerken ist jedoch, dass von den 56 Studienteilnehmenden, die im Kontrollarm mit Ganciclovir bzw. Valganciclovir behandelt wurden, über die Hälfte (57 %) gegenüber Ganciclovir bzw. Valganciclovir resistent war. Es ist möglich, dass Personen im Kontrollarm mit Resistenz gegenüber der Therapie nicht der Versorgung angemessen therapiert wurden, da ein Ansprechen dieser Personen auf einen Wirkstoff, gegenüber dem sie resistent waren, erschwert erscheint.“</p> <p><i>Kommentar:</i> Auch hier hat das fehlende Hinzuziehen eines Fachgutachters bedauerlicherweise einen ungünstigen Einfluss auf die Qualität der Nutzerbewertung. Nach der TTS-Konsensus Leitlinie von 2018 [2] können CMV-Infektionen mit bestimmten Resistenzen (z.B. UL 97) mit hoch dosiertem Ganciclovir behandelt werden. Ganciclovir bzw. Valganciclovir sind die Standardtherapien für die Behandlung einer CMV-Infektion. Alternative Therapien wie Foscarnet und Cidofovir sind aufgrund des ungünstigen Sicherheitsprofils und Kontraindikationen (vor allem eingeschränkte Nierenfunktion) für</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten der zulassungsbegründenden, multizentrischen, unverblindeten, randomisiert-kontrollierten 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Mehrzahl der Patienten mit refraktärer CMV-Infektion keine Option. Da Ganciclovir bzw. Valganciclovir als Prophylaxe und Erstlinientherapie für CMV-Infektionen eingesetzt werden, ist die Resistenz gegen diese Substanzklasse eine der wichtigsten Ursachen für einen refraktären Verlauf. Der Behandlung einer refraktären CMV-Infektion liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Resistenz gegen Ganciclovir bzw. Valganciclovir zugrunde. Dies ist, klinische Realität und belegt den Bedarf an und den Nutzen einer alternativen antiviralen Therapie. Es handelt sich daher hier nicht um eine methodische Schwäche, sondern um die klinische Realität.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir empfehlen eine Überarbeitung dieses Abschnitts, idealerweise unter Hinzuziehung eines Fachgutachters.</p>	
S. 43, 1. Absatz	<p>Anmerkung: „Die Möglichkeit für Personen aus dem Kontrollarm nach mindestens 3 Wochen der 8-wöchigen Studienbehandlung in den Maribavir-Rescue-Arm zu wechseln wurde aus ethischen Gründen erlaubt, erschwert im Hinblick auf das ITT-Prinzip allerdings die Interpretation der Ergebnisse. Zudem sind der hohe Anteil an Therapieabbrüchen im Kontrollarm (68 %), der nicht erlaubte Therapiewechsel und ein großer Anteil therapieresistenter Personen</p>	<p>Für die Studie SHP620-303 liegt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(27 % des Kontrollarms gegenüber Ganciclovir/Valganciclovir) im Kontrollarm, Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nur eingeschränkt möglich ist. Darüber hinaus ist unklar, ob ein Wechsel auf eine alternative Anti-CMV-Therapie für beide Studienarme jederzeit möglich war und welche Kriterien diesem Wechsel zugrundeliegen. Eine weitere Unsicherheit ist, dass es keinen einheitlich validierten, etablierten Schwellenwert für das Vorliegen einer CMV-Infektion gibt, sowie dass die Definition einer refraktären CMV-Infektion in der Studie möglicherweise nicht den aktuellen Standards entspricht [3]“</p> <p><i>Kommentar:</i></p> <p>Der hohe Anteil an Therapieabbrüchen im Kontrollarm, durchgeführten Therapiewechsel und der hohe Anteil an therapieresistenten Personen entspricht nach unserer Einschätzung einem repräsentativen Kollektiv von Patienten mit refraktärer CMV-Infektion und ist auf den deutschen Versorgungskontext gut übertragbar. Wie oben beschrieben handelt es sich hier um eine Gruppe an Patienten, für die es keine sinnvolle alternative Therapieoption gibt. Wie oben erwähnt können auch Patienten mit Ganciclovir-resistenten CMV-Infektionen erfolgreich mit Hochdosis-Ganciclovir behandelt werden.</p>	<p>Behandlung in einen Maribavir-Rescue-Arm zu wechseln, entstehen Unsicherheiten in der Aussagekraft der Nachweise.</p> <p>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.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird daher in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Definition der wahrscheinlichen refraktären CMV-Infektion entspricht den Standards. Die Etablierung eines Schwellenwert für das Vorliegen einer CMV-Infektion ist klinisch nicht zielführend.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir empfehlen eine Überarbeitung dieses Abschnitts, idealerweise unter Hinzuziehung eines Fachgutachters.</p>	
S. 45, Absatz 4	<p>Anmerkung: „Aufgrund dieser Limitationen sind die Daten der Sicherheitsauswertungen nur bedingt miteinander zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Außerdem kann dadurch, dass Personen im Kontrollarm nach Wechsel in den Maribavir-Rescue-Arm nicht mehr in der Sicherheitsauswertung berücksichtigt werden, eine unvollständige Erfassung aufgrund von potentiell informativen Gründen vorliegen und nicht von einer Auswertung im Sinne des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Das Verzerrungspotential für die Sicherheitsbewertung wird als hoch eingestuft.“</p>	<p>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.</p> <p>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</p>



Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Kommentar:</i></p> <p>Der Wechsel in den Maribavir-Rescue-Arm verdeutlicht die Notwendigkeit einer alternativen Therapieoption bei Personen analog derer des Kontrollarms. Gründe für den Therapiewechsel, wie in der Studie in den Maribavir-Rescue-Arm, sind sehr häufig Sicherheitsbedenken. Die Tatsache, dass diese Patienten in der Sicherheitsbewertung keine Berücksichtigung gefunden haben, führt zu einer Verzerrung zu Ungunsten des Maribavir-Arms und sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir empfehlen eine Überarbeitung dieses Abschnitts, idealerweise unter Hinzuziehung eines Fachgutachters.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Sicherheitsdaten nicht der Beobachtungsdauer der gesamten Studie entspricht.</p> <p>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.</p>
S. 46	<p>Anmerkung:</p> <p>„Größere Unterschiede zwischen den Studienarmen lagen für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Dysgeusie“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ vor (Tabelle 19).“</p> <p>„Bezüglich der AESI zeigt sich ein größerer Unterschied bei „Geschmacksbeeinträchtigungen“. Diese waren mit 46,6 % im Maribavir-Arm deutlich häufiger als im Kontrollarm (6 %). „Neutropenie“ trat im Kontrollarm etwas häufiger auf, ein erhöhter Immunsuppressivum-Spiegel war dagegen im Maribavir-Arm häufiger.“</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Kommentar:</i></p> <p>Wir weisen darauf hin, dass die häufigsten Schwierigkeiten bei der Behandlung einer CMV-Infektion mit den zur Verfügung stehenden Therapien, das Auftreten von Neutropenien und Verschlechterung der Nierenfunktion sind. Diese Schwierigkeiten sind im Gegensatz zu anderen, in Tabelle 19 beschriebene Faktoren, für den Patienten prognoserelevant und mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Die in der Studie beschriebene Unterschiede zu Gunsten der Maribavir-Gruppe könne daher als hoher Nutzen gewertet werden. Insbesondere die gegenüber (Val-)Ganciclovir deutlich niedrigere Rate am Neutropenie (9 % gegenüber 34 %) in der Studie SHP620-303 ist ein klinisch sehr relevantes Ergebnis. Die aufgeführten Unterschiede bezüglich der Geschmacksbeeinträchtigungen stellen im Gegensatz kein erkennbares Sicherheitsrisiko dar und sollten daher therapielimitierenden unerwünschten Wirkungen Faktoren nicht gleichgesetzt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir empfehlen eine Überarbeitung dieses Abschnitts, idealerweise unter Hinzuziehung eines Fachgutachters.</p>	<p>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.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich trotz der beschriebenen Unsicherheiten Vorteile von Maribavir in der Kategorie Nebenwirkungen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21	<p>Anmerkung: „Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Der pU führt nicht dazu aus, ob die Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung erfolgte. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.“</p> <p><i>Kommentar:</i> Die Nichtberücksichtigung der vorgelegten Sicherheitsdaten aufgrund der Unklarheit, ob erkrankungsbezogene Ereignisse mit enthalten sind, ist unsere Erachtens irrelevant für die UE von besonderem Interesse (AESI) speziell Neutropenie und Nierenereignissen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir empfehlen eine Überarbeitung dieses Abschnitts, idealerweise unter Hinzuziehung eines Fachgutachters.</p>	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.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 48	<p>Kommentar:</p> <p>Ein wesentlicher Vorteil von Maribavir wird in der gesamten Nutzerbewertung überhaupt nicht erwähnt, nämlich dass Maribavir eine effektive orale Therapie darstellt, die in der Studie SHP620-303 überwiegend verglichen wurde mit Präparaten, die parenteral gegeben wurden und damit auch aufgrund ihres Nebenwirkungsprofil in der Regel eine Krankenhausbehandlung erfordern. Dazu existiert Auswertung der Studie SHP620-303, die nach unserer Kenntnis bisher nur als Kongress Beitrag veröffentlicht worden. Dabei konnte gezeigt werden, dass die stationären Behandlungstage pro Patient und Jahr von 29 unter der Kontrolltherapie auf 13 Tagen unter Maribavir reduziert werden konnten [3].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir empfehlen eine möglicher Ergänzung, idealerweise unter Hinzuziehung eines Fachgutachters.</p>	Die Aussagen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 33	<p>„Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität in Studie SHP620-303 werden in Tabelle 13 und Abbildung 1 dargestellt. Zwischen den Studienarmen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für diesen Endpunkt.“</p> <p><i>Kommentar:</i></p> <p>Es ist zwar zutreffend, dass sich zwischen den Studienarmen der Studie SHP620-303 bezüglich der Gesamtmortalität kein Unterschied ergab. Tatsächlich waren aber die mit einer CMV-Infektion assoziierten Todesfälle im Maribavir-Arm niedriger (vier pro Gruppe bei doppelter Patientenzahl im Maribavir-Arm). Auch wenn die therapieassoziierten Todesfälle gleich waren (je einer pro Studienarm) könnte man den Eindruck gewinnen, dass Therapie-Toxizitäten oder ausgelöste Komorbiditäten eine Rolle gespielt haben könnten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir empfehlen eine Ergänzung der Tabelle 13 dieses Abschnitts, idealerweise unter Hinzuziehung eines Fachgutachters.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde definiert als Tod jeglicher Ursache und ab der Randomisierung über die gesamte Studiendauer zu allen Studienvisiten erhoben.</p> <p>Es zeigten sich keine statistischen Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Chemaly, R.F., et al., *Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials*. Clin Infect Dis, 2019. **68**(8): p. 1420-1426.
2. Kotton, C.N., et al., *The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation*. Transplantation, 2018. **102**(6): p. 900-931.
3. Hirji I, et al. *Healthcare resource utilization in transplant recipients with cytomegalovirus infection refractory/resistant to treatment receiving LIVTENCITY versus investigator assigned therapy: Exploratory analysis of a Phase 3 trial*. In: The 2022 Tandem Transplantation & Cellular Therapy (TCT) Meetings Of ASTCT and CIBMTR. 2022. Abstract 52. <https://tandem.confex.com/tandem/2022/meetingapp.cgi/Paper/19473> (letzter Download 20.3.2023).

### 5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22.03.2023
Stellungnahme zu	Maribavir/Livtency®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Maribavir (Livtencity®) ist 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 zugelassen.</p> <p>Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung auf S. 46 bei der Bewertung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse an, dass „Neutropenie“ im Kontrollarm etwas häufiger auftrat.</p> <p>Auch wenn eine abschließende Einschätzung zur Sicherheit aufgrund von fehlender Verblindung und inadäquater Auswertungen nicht möglich sei, ist die Bedeutung von auftretenden Neutropenie und deren Konsequenz als relevant für Patient:innen zu berücksichtigen, da dieses Auftreten therapielimitierend wirken kann. Das Auftreten von Neutropenie wird mit fast allen derzeit zur Verfügung stehenden antiviralen Mitteln assoziiert (1-3).</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich trotz der beschriebenen Unsicherheiten Vorteile von Maribavir in der Kategorie Nebenwirkungen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Hurst et al. Poor Outcomes Associated With Neutropenia After Kidney Transplantation: Analysis of United States Renal Data System. 2011.
2. Fachinformation Valganciclovir. AmaroX 450 mg Filmtabletten. 2019.
3. Fachinformation Ganciclovir. Cymeven® i.v. 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Cheplapharm. 2022.

#### 5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.3.2023
Stellungnahme zu	Maribavir (Livtency)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2023 eine Nutzenbewertung zu Maribavir (Livtencity) von Takeda GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Maribavir ist zugelassen 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 Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben. In einer zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse sieht die G-BA-Geschäftsstelle positive Effekte bei der Infektionskontrolle. Der Endpunkt wird zwar formal nicht als unmittelbar patientenrelevant, seine klinische Relevanz für die Therapiesteuerung jedoch als wahrscheinlich eingestuft. Das pharmazeutische Unternehmen beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die allgemeinen Aussagen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Verzerrungspotential und Verwertbarkeit von Daten</b></p> <p>Die G-BA-Geschäftsstelle stellt fest, dass das Verzerrungspotential wird auf Studienebene aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet wird. Es ergeben sich zudem Limitationen durch die Möglichkeit für Personen aus dem Kontrollarm nach mindestens 3 Wochen der 8-wöchigen Studienbehandlung in den Maribavir-Rescue-</p>	<p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Für die Studie SHP620-303 liegt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Aufgrund des durch die unterschiedlichen Darreichungsformen der eingesetzten Arzneimittel gewählten, offenen Studiendesigns sowie Unklarheiten bezüglich der jederzeit uneingeschränkten Möglichkeit</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arm zu wechseln, was aus ethischen Gründen erlaubt wurde, jedoch aus Sicht des G-BA im Hinblick auf das ITT-Prinzip die Interpretation der Ergebnisse erschwert.</p> <p>Die Feststellung der G-BA-Geschäftsstelle hinsichtlich des Verzerrungspotentials lässt sich aus rein methodischer Sicht zwar nachvollziehen, berücksichtigt jedoch nicht die besonderen Therapiesituation in der Nutzenbewertung, bei der trotz einer seltenen Erkrankung eine randomisierte, kontrollierte Studie durchgeführt wurde und eine Vorenthaltung des Maribavir-Rescue-Arm unethisch wäre. Damit werden seitens des G-BA Anforderungen gestellt, die selbst in bestmöglichem Fall eine praktische Durchführung einer Studie ohne die bemängelten Verzerrungsaspekte nicht erlauben.</p> <p>Zudem merkt der G-BA an „Anzumerken ist jedoch, dass von den 56 Studienteilnehmenden, die im Kontrollarm mit Ganciclovir bzw. Valganciclovir behandelt wurden, über die Hälfte (57 %) gegenüber Ganciclovir bzw. Valganciclovir resistent war. Es ist möglich, dass Personen im Kontroll- arm mit Resistenz gegenüber der Therapie nicht der Versorgung angemessen therapiert wurden, da ein Ansprechen dieser Personen auf einen Wirkstoff, gegenüber dem sie resistent waren, erschwert erscheint.“ Hierzu ist anzumerken, dass ein Vergleich zu einer vom Prüfarzt bzw. Prüfarztin zugewiesenen Anti-CMV-Therapie, trotz der vielfach bestehenden Vortherapien, ermöglicht wurde.</p> <p>Die Forderung zur Nutzung vorhandener bestmöglicher therapeutischer Optionen (trotz vielfacher Vorbehandlung und geringer Erfolgsaussichten) wird vom G-BA immer wieder auch in andere</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird daher in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Indikationen gefordert. Es ist daher nicht nachvollziehbar, dass die Umsetzung solcher Anforderungen im vorliegenden Fall kritisch ausgelegt wird.	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

### Literatur:



## 5.5 Stellungnahme der DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Datum	22. März 2023
Stellungnahme zu	Maribavir (Liftency®)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT) Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Mit Maribavir (Liftencity®) wird ein weiteres Arzneimittel für Cytomegalievirus (CMV)-Infektionen bewertet. Maribavir ist zugelassen zur Therapie einer CMV-Infektion, CMV-Reaktivierungen und/oder - Erkrankung die refraktär und/oder resistent gegenüber mindestens einer vorausgegangenen Therapie mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet bei Patientinnen und Patienten (Pat.) nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) oder einer Transplantation solider Organe. Maribavir hat einen Orphan-Drug-Status, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></b></p> <table border="1" data-bbox="165 1114 1093 1342"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1114 356 1203"></th> <th data-bbox="356 1114 510 1203">G-BA</th> <th colspan="2" data-bbox="510 1114 846 1203">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2" data-bbox="846 1114 1093 1203">G-BA</th> </tr> <tr> <th data-bbox="165 1203 356 1342">Subgruppen / Subpopulationen</th> <th data-bbox="356 1203 510 1342">ZVT</th> <th data-bbox="510 1203 714 1342">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="714 1203 846 1342">Ergebnis sicherheit</th> <th data-bbox="846 1203 960 1342">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="960 1203 1093 1342">Ergebnis sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subgruppen / Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis sicherheit							<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA															
Subgruppen / Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis sicherheit														

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine	Maribavir	beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>Im der Kategorie Mortalität zeigten sich im Endpunkt Gesamtmortalität keine statistischen Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>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.</p> <p>Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten in der Studie vor.</p>
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Pat. mit einer refraktären/resistenten CMV-Reaktivierung nach einer allogenen Stammzelltransplantation oder einer Transplantation solider Organe besteht aktuell ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf.</li> <li>Basis der frühen Nutzenbewertung ist SHP620-303, eine offene, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Maribavir versus einer CMV-Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei Pat. mit refraktärer/resistenter CMV-Reaktivierung. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Maribavir-Arms.</li> <li>Maribavir führte zur statistisch signifikanten Steigerung der kurzfristigen und der nachhaltigen CMV-Infektionskontrolle. Die Mortalitätsrate lag zwischen 11,1 und 11,5% und war zwischen den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich. Ein „Crossover“ zu Maribavir war im Kontrollarm erlaubt und wurde bei 22 Pat. durchgeführt.</li> </ul>						

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag zwischen 44,4 und 47,4% und war zwischen den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich. Unter Maribavir traten vor allem Geschmacksstörungen häufiger auf (37,2%), im Kontrollarm vor allem Leukozyto- und Neutropenie. Studienabbrüche aufgrund von therapiebedingten, unerwünschten Ereignissen waren signifikant seltener im Maribavir- als im Kontrollarm (13,2 vs 31,9%).</li> <li>• Daten zum Patient-Reported-Outcome und zur Lebensqualität waren aufgrund niedriger Rücklaufquoten, vor allem im Kontrollarm, nur eingeschränkt aussagekräftig.</li> <li>• Eine klinisch sinnvolle, separate Auswertung der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen von Maribavir bei Pat. nach HSZT und bei Pat. nach Transplantation solider Organe fehlt im Dossier.</li> </ul> <p>Maribavir stellt eine Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit r/r-CMV-Reaktivierungen dar. Neben der Steigerung der Wirksamkeit im Vergleich zu den bisher verfügbaren Arzneimitteln ist das günstigere Nebenwirkungsspektrum und die orale Applizierbarkeit therapeutisch wichtig.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Cytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen sind sehr häufig auftretende Ereignisse. Bei immunkompetenten Personen verlaufen sie weitestgehend asymptomatisch. Bei Pat. mit gestörter zellulärer Immunität stellen CMV-Infektionen und CMV-Reaktivierungen allerdings eine klinisch relevante Komplikation dar, insbesondere bei Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo HSZT) [1]. Seropositive Pat. haben ohne den Einsatz einer antiviralen Prophylaxe ein Risiko von bis zu 70% für das Auftreten einer CMV-Reaktivierung [2, 3]. Pat. erkranken typischerweise 1-3 Monate nach der Transplantation. Häufigste Organmanifestation einer CMV-Infektion (entsprechend einer CMV-Erkrankung) ist eine Pneumonie. Weitere Manifestationen sind Hepatitis, Enterocolitis, Retinitis, Encephalitis oder Myelosuppression. Unbehandelt beträgt die Mortalität einer CMV-Erkrankung bis zu 60-70% [4, 5].</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Standard in der allo HSZT war bis zur Zulassung von Letermovir eine präemptive Therapie, bei welcher CMV-Reaktivierungen mittels PCR überwacht und ggf. frühzeitig präemptiv behandelt wurden [6, 7]. Die prophylaktische Gabe von Ganciclovir oder von Valganciclovir reduzierte in klinischen Studien zwar das Risiko einer CMV-Reaktivierung, war aber</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit einer klinisch relevanten und einer Therapie-begrenzenden Myelosuppression belastet. Eine signifikante Senkung der Rate von CMV-Infektionen konnte durch den prophylaktischen Einsatz des 2018 zugelassene Letermovir erreicht werden.</p> <p>Dennoch sind CMV-Seropositivität und eine frühe CMV-Reaktivierung weiterhin mit einer erhöhten Mortalität im Rahmen einer allo HSZT belastet [8-10]. In einer Analyse des <i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)</i> bei 9.469 Pat. erhöhte eine frühe CMV-Reaktivierung das relative Mortalitätsrisiko bei den verschiedenen hämatologischen Neoplasien um 27 (RR 1,27) bis 49% (RR 1,49) [11]. Neuere Strategien zur Prophylaxe der GvHD durch frühe Gabe von Cyclophosphamid unmittelbar nach der allo HSZT können das Risiko für eine CMV-Reaktivierung zusätzlich erhöhen [12].</p> <p>Maribavir gehört zur Klasse der Benzimidazol-Riboside. Es hemmt die CMV UL97-Kinase und stört damit die Synthese viraler DNA, die Genexpression und die Formation von CMV-Kapsiden, sowie den Austritt von Kapsiden aus dem Zellkern. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich von anderen zugelassenen Anti-CMV-Arzneimitteln. Maribavir wird oral in einer Dosis von 400 mg bid appliziert.</p> <p>Daten der Zulassungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	<p><i>Infektionskontrolle</i></p> <p>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 &lt; 137 IU/ml im Blutplasma, bestätigt in zwei aufeinanderfolgenden Proben nach Baseline, die mindestens fünf Tage auseinander liegen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>Tabelle 2: Maribavir zur Prophylaxe der CMV-Reaktivierung</b>								<p>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 &gt; 137 IU/ml liegen. Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p>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.</p> <p><i>Symptomkontrolle</i></p> <p>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.</p>	
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CMV Infektionskontrolle <sup>2</sup> (RR <sup>4</sup> )	CMV Symptomkontrolle <sup>3</sup> (RR <sup>4</sup> )	Mortalitätsrate <sup>5</sup>		
Avery, 2022 [13]	r/r-CMV-Infektion, CMV-Reaktivierung oder -Erkrankung	IAT <sup>5</sup>	Maribavir	352 (2:1)	23,9 vs 55,7 <sup>7</sup> vs 2,373 <sup>8</sup> (p < 0,001)	82,1 vs 90,2 vs 1,103 (p = 0,025)	11,1 vs 11,5 vs 1,14 (n. s. <sup>9</sup> )		
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> nach 8 Wochen in %; <sup>3</sup> nach 16 Wochen, in %; <sup>4</sup> RR – Risk Ratio; <sup>5</sup> Mortalitätsrate, in %; <sup>5</sup> Investigator Assigned Treatment / Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes; <sup>7</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie</b>; <sup>8</sup> <b>Hazard Ratio in grüner Farbe</b> - Vorteil für</p>									

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neue Therapie; <sup>9</sup> n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Maribavir wurde im November 2021 von der FDA für die USA und im November 2022 von der EMA für die EU zugelassen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Maribavir</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die Zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der Zulassungsstudie war eine CMV-Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit Ganciclovir (i.v.), Valganciclovir (oral), Foscarnet (i.v.) oder Cidofovir (i.v.). Das entspricht dem Stand des Wissens und der Versorgung in Deutschland.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie SHP620-303. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. In der Studie wurden 352 Patienten im Verhältnis 2:1 für Maribavir versus einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe randomisiert. Das Patientenkollektiv war folgendermaßen zusammengesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nach Transplantation solider Organe 59,9%</li> </ul>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Niere 50,2%</li> <li>○ Lunge 29,4%</li> <li>○ Herz 10,9%</li> <li>○ Leber 3,3%</li> <li>○ andere 1,4%</li> <li>○ Multiple 4,7%</li> <li>- nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation 40,1%               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ allogene 99,3%</li> <li>○ autolog 0,7%</li> </ul> </li> </ul> <p>Die im Kontrollarm eingesetzten Arzneimittel verteilen sich wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Foscarnet 40,5%</li> <li>Ganciclovir 24,1%</li> </ul>	<p>verabreichten Therapie aus den vier Anti-CMV-Therapien (Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir) ist.</p> <p>Es wurde im Verhältnis 2:1 in den Behandlungsarm mit Maribavir (N = 235) oder den Kontroll-Arm (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.</p> <p>Primärer Endpunkt war die CMV-Infektionskontrolle zu Woche 8. Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheits- bezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Die Studie bestand aus einer zweiwöchigen Screening-Phase, einer achtwöchigen Behandlungsperiode und einem Follow-Up von 12 Wochen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<table border="0"> <tr> <td>Valganciclovir</td> <td>24,1%</td> </tr> <tr> <td>Cidofovir</td> <td>5,2%</td> </tr> <tr> <td>Foscarnet/Valganciclovir</td> <td>3,4%</td> </tr> <tr> <td>Foscarnet/Ganciclovir</td> <td>2,6%</td> </tr> </table> <p>Ein Crossover war dahingehend erlaubt, dass Pat. im Kontrollarm bei Nicht-Ansprechen nach 3 Wochen unter Vergleichstherapie Maribavir erhalten konnten („Rescue-Arm“). Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [13].</p>	Valganciclovir	24,1%	Cidofovir	5,2%	Foscarnet/Valganciclovir	3,4%	Foscarnet/Ganciclovir	2,6%	
Valganciclovir	24,1%									
Cidofovir	5,2%									
Foscarnet/Valganciclovir	3,4%									
Foscarnet/Ganciclovir	2,6%									
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Mortalität lag in beiden Armen zwischen 11-12%, ohne statistisch signifikanten Unterschied. 22 Pat. im Kontrollarm erhielten Maribavir bei Nicht-Ansprechen als Rescue-Therapie, entsprechend dem Studienprotokoll.</p>	<p>Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde definiert als Tod jeglicher Ursache und ab der Randomisierung über die gesamte Studiendauer zu allen Studienvsiten erhoben.</p> <p>Es zeigten sich keine statistischen Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>								

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Kontrolle der CMV-Infektion</b></p> <p>Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war die Kontrolle der CMV-Infektion, definiert als eine CMV-DNA-Konzentration im Blutplasma &lt;137 IU/ml (LLOQ) an zwei aufeinanderfolgenden Analysen im Abstand von mindestens fünf Tagen. Dieser Endpunkt wurde signifikant häufiger im Maribavir-Arm als im Vergleichsarm erreicht: <b>55,7</b> vs <b>23,9</b>%, p &lt; 0,001.</p> <p>Die Aufrechterhaltung der CMV-Infektionskontrolle war einer der beiden sekundären Studienendpunkte. Dieser Endpunkt von Woche 8 bis Woche 16 wurde häufiger im Maribavir-Arm erreicht: <b>18,7</b> vs <b>10,3</b>%, p = 0,022.</p>	<p><i>Infektionskontrolle</i></p> <p>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 &lt; 137 IU/ml im Blutplasma, bestätigt in zwei aufeinanderfolgenden Proben nach Baseline, die mindestens fünf Tage auseinander liegen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 &gt; 137 IU/ml liegen. Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p>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.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Symptomkontrolle</b></p> <p>Die im Dossier angegebenen Raten der Symptomkontrolle sind sehr hoch. Dieser sekundäre Endpunkt wurde in Woche 16 häufiger im Maribavir-Arm erreicht: <b>90,2</b> vs <b>82,1%</b>, p = 0,025. Unklar ist allerdings die Bezugsgröße. Nach den Angaben im Dossier hatten nur 29 Pat. der Gesamtstudie (8,2%) eine symptomatische CMV-Erkrankung.</p>	<p><i>Symptomkontrolle</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>CMV-Syndrom ist in der vorliegenden Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar.</p> <p>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.</p> <p>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 wir lediglich ergänzend dargestellt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Symptomatik und Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen SF-36v2-RCT und EQ-5D VAS erfasst. Die Rücklaufquoten lagen insgesamt relativ niedrig mit deutlichen Unterschieden zuungunsten des Kontrollarms. Bei keinem Parameter zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.</p>	<p>Im Rahmen der Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Short Form 36 Health Survey (SF-36) erhoben. Aufgrund zu geringer Rücklaufquoten (&lt; 70 %) und großen Unterschieden (&gt; 15 %) zwischen den Studienarmen des SF-36, liegen bezüglich der Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag im Maribavir-Arm bei <b>44,4</b> vs <b>47,4%</b> im Kontrollarm. Häufiger unter Maribavir auftretende unerwünschte Ereignisse waren vor allem Geschmacksstörungen (37,2%). Im Kontrollarm traten vor allem Leukozyto- und Neutropenie vermehrt auf.</p> <p>Studienabbrüche aufgrund von therapiebedingten, unerwünschten Ereignissen traten signifikant seltener im Maribavir- als im Kontrollarm auf: <b>13,2</b> vs <b>31,9%</b>.</p> <p>Unter Maribavir konnte ein Anstieg der Arzneimittel-Spiegel von Immunsuppressiva gemessen werden. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die starke Induktoren bzw. Substrate von CYP3A sind, zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Maribavir führen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der zur a</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>priori geplanten 30-tägigen verkürzten und je nach eingesetzter Studienmedikation unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeit sowie aufgrund Unklarheiten bezüglich der Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>



Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich trotz der beschriebenen Unsicherheiten Vorteile von Maribavir in der Kategorie Nebenwirkungen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 4. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht ist ausführlich. Vorteile zugunsten von Maribavir werden bei der Kontrolle der CMV-Infektion und bei der Aufrechterhaltung der Infektionskontrolle gesehen. In der Diskussion werden Kritikpunkte aus dem EPAR der EMA aufgegriffen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>CMV-Reaktivierungen waren über Dekaden der Alptraum der allogenen Stammzelltransplanteure. Sie resultierten sowohl in einer schwerer Morbidität als in einer hohen Sterblichkeit, und waren damit wesentlich für die nicht-rezidiv-bedingte Sterblichkeit nach einer allo HSZT verantwortlich. Der neue Kinase-Inhibitor Maribavir führte in der Zulassungsstudie zur statistisch signifikanten Steigerung der kurzfristigen und der nachhaltigen CMV-Infektionskontrolle. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind vor allem diese Punkte zu diskutieren:</p>	<p>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.</p> <p>Im der Kategorie Mortalität zeigten sich im Endpunkt Gesamtmortalität keine statistischen Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich für die patientenrelevanten Endpunkte „Infektionskontrolle zu Woche 8“ und für das „Aufrechterhalten der Infektionskontrolle zu Woche 20“ ein</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Definitionen</b></p> <p>Die Definition der Therapierefraktärität bei einer CMV-Infektion und die Definition des Ansprechens deckt sich mit den publizierten Empfehlungen.</p> <p><b>Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</b></p> <p>Die Verteilung der eingesetzten Arzneimittel im Kontrollarm entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Ein Einwand betrifft den Einsatz von Cymeven in dieser Situation. Cymeven wird in der Versorgung regelhaft frühzeitig, d. h. vor allem in der Erstlinie eingesetzt.</p> <p><b>Allogene Stammzelltransplantation versus Transplantation solider Organ</b></p>	<p>statistisch signifikanter Vorteil von Maribavir. Der Endpunkt Symptomkontrolle sowie die Transplantat-Endpunkte konnten nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten in der Studie vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Patientenkollektive nach einer allo HSZT und nach der Transplantation solider Organe sind sehr unterschiedlich. Ein wesentlicher Grund ist die Intensität der Vortherapien bei der allo HSZT. Hier wäre eine separate Auswertung der beiden Patientenkollektive sinnvoll.</p> <p>Das betrifft insbesondere auch die Nebenwirkungen. Im Kontrollarm wird eine hohe Rate von Neutropenien beobachtet. Aus der klinischen Erfahrungen erwarten wir, dass diese Komplikation insbesondere im Kollektiv nach allo SZT aufgetreten sind.</p> <p>Maribavir stellt eine wertvolle Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit r/r-CMV-Reaktivierungen dar. Das Arzneimittel führt zur raschen und nachhaltigen Kontrolle der Infektion, und ist gut verträglich.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Haidar G, Boeckh M, Singh N: Cytomegalovirus infection in solid organ and hematopoietic cell transplantation: state of the evidence. *J Infect Dis* 221:S23–31, 2020. DOI: [10.1093/infdis/jiz454](https://doi.org/10.1093/infdis/jiz454)
2. Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J et al.: Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 91:78–83, 2006. PMID: **16434374**
3. Ariza-Heredia EJ, Nesher L, Chemaly RF: Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett* 342:1–8, 2014. DOI: [10.1016/j.canlet.2013.09.004](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.09.004)
4. Chemaly RF, El Haddad L, Winston DJ et al.: Cytomegalovirus (CMV) cell-mediated immunity and CMV infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: the REACT study. *Clin Infect Dis* 71:2365–2374, 2020. DOI: [10.1093/cid/ciz1210](https://doi.org/10.1093/cid/ciz1210)
5. Zakhour J, Allaw F, Haddad SF, Kanj SS: The Ten Most Common Questions on Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Clin Hematol Int*, Dec 29:1-8, 2020. DOI: [10.1007/s44228-022-00025-3](https://doi.org/10.1007/s44228-022-00025-3)
6. Einsele H, Ehninger G, Hebart H et al.: Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood* 86:2815-2820, 1995. PMID: **7670117**
7. Boeckh M: Current antiviral strategies for controlling cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: prevention and therapy. *Transpl Infect Dis* 1:165-178, 1999. PMID: **11428987**
8. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D et al.: CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood* 122:3359–3364, 2013. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-499830>
9. Ljungman P, Brand R, Hoek J et al. for the [Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation](#): Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 59:473-481, 2014. DOI: [10.1093/cid/ciu364](https://doi.org/10.1093/cid/ciu364)
10. Schmidt-Hieber M, Tridello G, Ljungman P et al.: The prognostic impact of the cytomegalovirus serostatus in patients with chronic hematological malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report from the Infectious Diseases Working Party of EBMT. *Ann Hematol* 98:1755-1763, 2019. DOI: [10.1007/s00277-019-03669-z](https://doi.org/10.1007/s00277-019-03669-z)

11. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M et al.: Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood* 127:2427-2438, 2016. DOI: [10.1182/blood-2015-11-679639](https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679639)
12. Goldsmith SR, Bilal Abid M, Auletta JJ et al.: Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. *Blood* 137:3291-3305, 2021. DOI: [10.1182/blood.2020009362](https://doi.org/10.1182/blood.2020009362)
13. Avery RK, Alain S, Alexander BD et al.: Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance posttransplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 75:690-701, 2022. DOI: [10.1093/cid/ciab988](https://doi.org/10.1093/cid/ciab988)
14. Chemaly RF, Chou S, Einsele H et al.: Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis* 68:1420-1426, 2019. DOI: [10.1093/cid/ciy696](https://doi.org/10.1093/cid/ciy696)
15. European Medicines Agency (EMA). Livtency: European public assessment report EMEA/H/C/005787/0000 [online]. 15.09.2022.
16. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH et al.: Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis* 64:87-91, 2017. DOI: [10.1093/cid/ciw668](https://doi.org/10.1093/cid/ciw668)

## 5.6 Stellungnahme der DTG

Datum	<< 23.März.2023>>
Stellungnahme zu	<< Maribavir/Livtency® >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. Klemens Budde/Charité Universitätsmedizin Berlin, Mitglied in der Kommission Niere der Deutschen Transplantationsgesellschaft DTG >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Klemens Budde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wichtig erscheint mir, darauf hinzuweisen, daß mit Maribavir erstmalig ein Medikament bei refraktären und resistenten CMV Infekten zur Verfügung steht, daß gegenüber der Vergleichstherapie klare Vorteile bei der Infektionskontrolle (Tabelle 14 GBA Nutzenbewertung) und Symptomkontrolle (Tabelle 15 GBA Nutzenbewertung) aufweist. Dies ist ein wesentlicher klinischer Fortschritt in der Behandlung dieser schwerwiegenden, teils lebensbedrohlichen Infektion bei transplantierten Patienten.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Ein weitere relevanter Unterschied ergibt sich darüber hinaus aus der signifikant reduzierten Zahl von Therapieabbrüchen gegenüber der Vergleichstherapie (Tabelle 9 GBA Nutzenbewertung: Zahl der Therapieabbrüche 21,7% versus 67,5% in der Kontrollgruppe), die sowohl für eine bessere Effektivität (Tabelle 9 GBA Nutzenbewertung: 8,9% fehlende Wirksamkeit versus 13,7% fehlende Wirksamkeit in der Kontrollgruppe) als auf für ein besseres Sicherheitsprofil spricht (Tabelle 18 GBA Nutzenbewertung: 13,2% Therapieabbrüche aufgrund von UEs versus 31,9% Studienabbrüche aufgrund von UEs). Da ein Therapieabbruch in der klinischen Praxis immer ein großes Problem darstellt, der mit weiterer Diagnostik, verzögerter Symptomenkontrolle, Nebenwirkungen der Therapie und ggf. verlängerter Hospitalisierung einhergeht sehe ich hier einen weiteren wichtigen klinischen Nutzen für Maribavir.</p>	<p>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.</p> <p>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</p>



Stellungnehmer: Prof. Klemens Budde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Unterhautgewebes (UE) ein statistisch signifikanter Nachteil von Maribavir.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich trotz der beschriebenen Unsicherheiten Vorteile von Maribavir in der Kategorie Nebenwirkungen.</p>
<p>Die ethisch begründete Möglichkeit des Therapieabbruches im Kontrollarm mit der Möglichkeit einer Behandlung im anderen Arm wird vom GBA als hohes Verzerrungspotential interpretiert, wodurch die Sicherheitsanalyse nur eingeschränkt möglich sei. Als klinisch tätiger Arzt kann ich dem nicht folgen, da dies in vielen anderen Zulassungsstudie bei orphan drugs gerade aus Patientensicht üblich ist (z.B. habe ich dies in der Zulassungsstudien von Everolimus bei Tuberöser Sklerose erlebt), zumal jeder Therapieabbruch (entweder aufgrund von fehlender Wirksamkeit z.B. bei Resistenzen oder ober schweren Nebenwirkungen) klinisch relevant ist und man ja den Patienten nicht seinem Schicksal überlassen kann. Wie oben ausgeführt halte ich das Vorgehen und die Auswertung der Daten für ethisch und wissenschaftlich korrekt.</p> <p>Gerade das Vorliegen von häufigen und schweren unerwünschten Ereignissen der Vergleichsgruppe stellt heute in der klinischen Praxis ein großes Problem dar. Die Tatsache, daß Maribavir eindeutig keine Nephrotoxizität und keine Knochenmarkstoxizität aufweist ist ein nicht zu unterschätzender Vorteil gegenüber Foscarnet, Cidofovir und Valganciclovir bzw.-Ganciclovir. Gerade die ausgeprägte Nephrotoxizität in Kombination mit anderen häufigen Nebenwirkungen limitieren in der klinischen Praxis den Einsatz von Foscarnet und Cidofovir. Bei Ganciclovir Resistenzen musste bisher auf diese extrem</p>	<p>Bezüglich der Thematik Therapieabbrüche wird auf die Ausführungen in der darüberliegenden Zeile verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Klemens Budde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nebenwirkungsträchtigen Medikamente, die zudem eine Hospitalisierung notwendig machen, zurückgegriffen werden. Die ausgeprägte Knochenmarkstoxizität von Ganciclovir ist gut dokumentiert. Durch den Einsatz von Maribavir konnte in der Studie eine deutliche Reduktion der Knochenmarkstoxizität (z.B. Leuko- und Neutropenien) und der Nephrotoxizität erreicht werden. Die Vermeidung der Knochenmarkstoxizität ist ein nicht zu unterschätzender Vorteil für stammzelltransplantierte Patienten, die Reduktion der Nephrotoxizität für nierentransplantierte Patienten. Aus den genannten Gründen sollte die eindeutige Reduktion der Toxizität unter Maribavir bei besserer Effektivität bei der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden, zumal ich die methodischen Bedenken nicht nachvollziehen kann.</p>	
<p>Ein weiterer klinisch relevanter Nutzen besteht in der einfachen oralen Verfügbarkeit von Maribavir, während die aktuelle Vergleichstherapie in der Regel (Tabelle 9 GBA Nutzenbewertung wurden in der Studie in 75,9% der Patienten ausschliesslich intravenöse Medikation verabreicht: Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir) eine intravenöse Verabreichung und damit eine Hospitalisierung erfordert. Bei der angespannten Krankenhaussituation in Deutschland ist dies ein ganz wesentliches Argument für den klinisch tätigen Arzt, zudem wertvolle Ressourcen und teure Krankenhausaufenthalte durch eine ambulant verfügbare Therapie eingespart werden. Da jede Hospitalisierung für den Patienten mit einer reduzierten Lebensqualität einhergeht ist die Verfügbarkeit einer ambulanten Therapieform auch aus Patientensicht ein enormer Vorteil.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>In Tabelle 19 und 20 der GBA Nutzenbewertung wird von „akuter Nierenverletzung“ gesprochen. Als Nephrologe möchte ich darauf</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Klemens Budde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hinweisen, daß die korrekte Übersetzung „akute Nierenschädigung“ lauten muss, da ja keine „Verletzung“ der Niere vorliegt.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Maribavir**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 12. April 2023

von 10:00 Uhr bis 10:56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH**:

Frau Serdani-Neuhaus

Frau Biebernick

Frau Dr. Fanter

Herr PD Dr. Hahn

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Arbeitskreises Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)**:

Herr Dr. Teschner

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG HSZT)**:

Frau Dr. Wagner-Drouet

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Gottlieb

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité Universitätsmedizin Berlin**:

Herr Prof. Dr. Budde

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Brüning

Frau Walz

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, heute ist ausnahmsweise Mittwoch der Anhörungstag. Wir beginnen mit der mündlichen Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren Maribavir. Hier haben wir es mit einem Orphan zu tun, und Basis der heutigen Anhörung des Stellungnahmeverfahrens ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. März dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Takeda GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie und die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, als weiteres pharmazeutisches Unternehmen MSD Sharp & Dohme und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Takeda GmbH müssten anwesend sein Frau Serdani-Neuhaus, Frau Biebernick, Frau Dr. Fanter und Herr PD Dr. Hahn, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann – er fehlt noch –, für AGIHO Herr Dr. Teschner, für die DAG HSZT Frau Dr. Wagner-Drouet, für die DGP Herr Professor Dr. Gottlieb – Fragezeichen –, für die Charité Universitätsmedizin Berlin Herr Professor Dr. Budde, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Brüning und Frau Walz und für den vfa Herr Bussilliat. Ich frage noch einmal: Herr Professor Wörmann? Herr Professor Gottlieb? – Dann haben wir die beiden mit Fragezeichen.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zur Dossierbewertung und zum Dossier einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Takeda?

**Frau Dr. Fanter (Takeda):** Ich mache das.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Dr. Fanter.

**Frau Dr. Fanter (Takeda):** Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit, diese Diskussionsrunde mit einigen einleitenden Worten begrüßen zu dürfen. Zu Beginn möchte ich vorstellen, wer Takeda in dieser Anhörung vertreten wird. Frau Biebernick nimmt als Vertreterin der medizinischen Fachabteilung bei Takeda teil. Herr Hahn war als Biostatistiker an der Dossiererstellung beteiligt und wird zur Methodik der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie sowie zu den statistischen Auswertungen Stellung nehmen. Frau Serdani-Neuhaus kennt als HTA-Managerin die vorgelegten Daten im Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme am besten, und mein Name ist Lena Fanter. Ich verantworte das Verfahren Market accessseitig bei Takeda.

Wir sprechen heute über Maribavir als eine neue Behandlung für eine Patientenpopulation, die aus verschiedenen Gründen in eine potenziell lebensbedrohliche Situation geraten ist, in der sie auf die Verfügbarkeit eines Transplantats bzw. Organspenders angewiesen waren, Glück hatten, dass sie nach teilweiser langer Wartezeit eine Transplantation erhielten und somit ihre Grunderkrankung erst einmal erfolgreich behandelt wurde. Durch die transplantatbegleitende Immunsuppression aber haben diese Patienten im weiteren Verlauf eine klinisch ausgeprägte Infektion mit dem Cytomegalievirus entwickelt, die den Erhalt des Transplantats und somit abermals das Leben des Patienten gefährden kann.

Zur Therapie einer aktiven CMV-Infektion bei Immunsupprimierten werden bislang die Virostatika Ganciclovir, dessen orales Prodrug Valganciclovir, aber auch Foscarnet oder Cidofovir eingesetzt. Da CMV wie alle Herpesviren in die Latenz übergehen, ist mit keinem Medikament eine Elimination zu erreichen, sondern nur eine Hemmung der Virusvermehrung möglich. Solange der Patient keine CMV-spezifische Immunität besitzt, muss mit einer CMV-Reaktivierung gerechnet werden. Alle Medikamente gehen jedoch mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen wie Knochenmarks- bzw. Nephrotoxizität einher. Genau diese Toxizitäten sind höchstproblematisch für die Zielpopulation der transplantierten Patienten.

Das auch nur ansatzweise Eintreten einer Neutropenie bei Patienten nach hämatologischer Stammzelltransplantation indiziert einen beginnenden Transplantatverlust und zieht unmittelbar einen Therapieabbruch nach sich. Bei HSZT-Patienten wird eher mit dem nierentoxischen Virostatika Foscarnet oder Cidofovir therapiert, zur Not bis zur Dialysepflicht, um in jedem Fall eine Neutropenie und den Transplantatverlust zu vermeiden.

Ganz anders gestaltet sich das bei Patienten mit einem soliden Organtransplantat. Dafür ist es wichtig, den Kontext zu verstehen, über den wir sprechen. In Deutschland stehen aktuell etwa 8.500 Menschen auf der Warteliste für ein Spenderorgan. Die meisten von ihnen warten auf eine Spenderniere. Im Jahr 2021 wurden in Deutschland 3.500 Organe transplantiert, davon war die Niere mit circa 2.000 Transplantaten das am häufigsten transplantierte Organ.

Entwickelt einer dieser Patienten eine aktive CMV-Infektion, ist unter antiviraler Therapie jedes Anzeichen einer nierenschädigenden Nebenwirkung Grund genug, die Therapie sofort zu beenden. Der Einsatz nierentoxischer Wirkstoffe ist folglich enorm limitiert, um nicht das kostbare Transplantat zu gefährden. Daher wird im refraktären und wenn nötig auch im resistenten Therapiesetting zur Not immer und immer wieder mit Ganciclovir oder Valganciclovir behandelt, solange die CMV-Viruslast damit halbwegs kontrolliert bleibt. Einen immunsupprimierten Patienten mit aktiver CMV-Infektion nicht antiviral zu behandeln, ist keine Option.

Hier spielt Maribavir eine wichtige Rolle zur Deckung des therapeutischen Bedarfs. Der sehr besonderen Therapiesituation wurde in der Maribavir-Zulassungsstudie SOLSTICE Rechnung getragen. Es handelt sich um eine direkt vergleichende, also aktiv kontrollierte randomisierte klinische Studie für das Orphan Drug Maribavir. Die Zulassungsstudie ist aus Sicht von Takeda in jeder Hinsicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens von Maribavir zu quantifizieren.

Takeda hat bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir alle Erfordernisse der G-BA-Verfahrensordnung berücksichtigt. Daher ist für uns die mit der Nutzenbewertung des G-BA einhergehende Kritik nicht nachvollziehbar, und wir widersprechen dieser ausdrücklich. Das betrifft insbesondere die mit der Existenz eines Rescue-Arms begründete Kritik an der vermeintlichen Nichteinhaltung des ITT-Prinzips. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass Rescue-Arme keineswegs eine Seltenheit in RCTs darstellen, gerade in Indikationen mit einem sehr hohen therapeutischen Bedarf. In keinem vorherigen Verfahren sah der G-BA durch die Existenz eines Rescue-Arms das ITT-Prinzip verletzt.

In der Zulassungsstudie wird gezeigt, dass die Behandlung mit Maribavir zu einer signifikant verbesserten CMV-Infektionskontrolle führt – im Vergleich zu einer vom Prüfarzt vorgenommenen Therapieauswahl. Die Auswahl, welcher antivirale Wirkstoff und welche Kombination von Virostatika geeignet sind, erfolgte nach Maßgabe des Arztes patientenindividuell, ebenso waren die Wahl der angemessenen Dosierung und Anpassung diesbezüglich erlaubt. Diese Vergleichstherapie ist repräsentativ für die Versorgung der Maribavir-Zielpopulation.

Es wurden auch Patienten eingeschlossen, die die Zielpopulation von Maribavir widerspiegeln, mit ein- oder mehrfachrefraktärer CMV-Infektion, sogar resistente Patienten. Hätten wir hier



aussortiert, hätte die Studienpopulation nicht die Zielpopulation im Anwendungsgebiet in Gänze abgebildet.

In dieser Studie wurde der primäre Studienendpunkt der CMV-Infektionskontrolle zu Woche 8 mit Maribavir bei 55,7 Prozent und im Vergleichsarm bei 23,9 Prozent der ITT-Population erreicht. Der entscheidende Zusatznutzen von Maribavir liegt aber in der Vermeidung therapielimitierender Toxizität. Im Maribavir-Arm der SOLSTICE-Studie entwickelten genau null Patienten ein UE mit Therapieabbruch in den Systemorganklassen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Erkrankungen der Niere und Harnwege. Im Kontrollarm brachen 9,5 Prozent der ITT-Population die Studienmedikation aufgrund des Auftretens einer teils schweren Neutropenie ab und 9,5 Prozent aufgrund von Erkrankungen der Niere und Harnwege. Dieser signifikante Vorteil von Maribavir besteht ebenso für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten.

In den Therapiekontext übersetzt bedeutet das, dass der therapierefraktäre Patient mit oder ohne Resistenz mit Maribavir so lange für die CMV-Infektionskontrolle behandelt werden kann, wie es aus klinischer Sicht erforderlich ist – unter Beachtung der Fachinformation, aber ohne das erhöhte Risiko, die Infektionskontrolle durch einen notwendigen Therapieabbruch aufgrund Knochenmarks- oder Nephrotoxizität aufgeben zu müssen.

Wir möchten an dieser Stelle eindringlich dafür plädieren, die direkt vergleichende Evidenz auf der Basis einer RCT für das Orphan Drug Maribavir zu würdigen und mit dem Ziel der Quantifizierung des Zusatznutzens in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die Ergebnisse zeigen eindrücklich den zumindest beträchtlichen Zusatznutzen, der sich neben der klinisch relevanten CMV-Infektionskontrolle vor allem in der Vermeidung schwerer therapielimitierender Toxizität widerspiegelt.

Für die Patienten der Zielpopulation steht der Erhalt des lebensrettenden Transplantats im Vordergrund der Behandlung. Sowohl hämatopoetische Stammzelltransplantate als auch solide Organtransplantate sind ein wertvolles und begrenztes Gut. Mit der nachgewiesenen Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit therapierefraktärer CMV-Infektion mit und ohne Resistenz nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder Organtransplantation schließt Maribavir eine wichtige therapeutische Lücke. – Wir freuen uns auf die nun anstehende Diskussion zu Maribavir.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Fanter, für die Einführung. Ich stelle zunächst für das Protokoll fest, dass Professor Wörmann seit 10:05 Uhr zugeschaltet ist. – Ich habe eingangs drei Fragen an die Kliniker, damit wir das ein wenig einordnen können, zum einen die ganz banale Frage: Wie erfolgt die Kontrolle der Infektion, nachdem eine Anti-CMV-Therapie gegeben wurde? Wird das ausschließlich über die Feststellung der Viruslast oder die Virämie kontrolliert? Was wird unternommen, wenn Patientinnen und Patienten therapierefraktär sind? Dazu hat Frau Fanter eben schon etwas gesagt. Sie schreiben in Ihren Stellungnahmen, dass die Patientenkollektive nach Stammzelltransplantation und nach der Transplantation solider Organe möglicherweise ein unterschiedliches Ansprechen zeigen, weil sich diese Patientenkollektive stark unterscheiden. Vielleicht können Sie uns dazu einige Hinweise geben. – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Guten Morgen! Tut mir leid, ich hatte ein Problem, hereinzukommen. – Kurz zur Situation: Wir haben vor knapp fünf Jahren über CMV ähnlich diskutiert. Da ging es um Letermovir. Damals ging es darum, dass wir deutlich darauf hingewiesen haben, dass speziell nach allogener Stammzelltransplantation CMV-Infektionen leider limitierend sind und mit einer deutlich erhöhten Mortalität belastet waren und die Reaktivierung von CMV einen Rieseneinfluss auf das gesamte Vorgehen hat. Konkret werden Spender danach ausgesucht. Es wird gematcht, wie Patienten und Spender zusammenpassen. Insofern ist CMV ein großes Thema. Das ist auch 2023 nicht komplett gelöst.

Was wir gesagt haben, ist konkret: Wir haben Medikamente, die wir einsetzen können, aber speziell in der allogenen Stammzelltransplantation sind die Medikamente, die wir haben, konkret Ganciclovir und Varianten, problematisch, weil sie die Hämatopoese unterdrücken. Das ist ein Problem, weil wir genau das transplantiert haben, was dann angegriffen wird. Wir haben in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass wir nicht überrascht sind, dass 30 Prozent oder sogar etwas mehr Therapieabbrüche in Kontrollarm stattfinden, weil diese limitierende Toxizität den Kliniker zwingt, zu reagieren.

Jetzt zum Formalen hier: Trotzdem war in der Zulassungsstudie, die eben so gelobt wurde, die Toxizität nicht der primäre Endpunkt, sondern einer der Endpunkte. Der primäre Endpunkt war die Wirksamkeit der Therapie. Ich wollte das gern einordnen. Für uns hat sich die Situation dadurch etwas gebessert, dass es weniger CMV-Reaktivierung gibt, dass wir Letemovir einsetzen können. Trotzdem ist das Problem nicht weg, und wir sind auch nicht überrascht, dass sich die Mortalität durch das neue Medikament nicht geändert hat, weil der Switch auf das wirksame Maribavir durchaus eine übliche Therapie ist. Man kann nicht anders vorgehen. Man muss, wenn das Medikament im Kontrollarm nicht funktioniert, switchen. Insofern halten wir es für ethisch korrekt, dass das hier erlaubt war.

Herr Teschner ist seit vielen Jahren unser Spezialist für CMV. Ich weiß nicht, ob ich direkt an ihn weitergeben darf. Da geht es um die Kontrolle, wenn das okay ist. Ich weiß, Herr Budde hat sich eher gemeldet, aber die ganz konkreten Fragen würde ich gern an ihn geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann machen wir das so. Herr Budde sieht gutgelaunt aus, dann soll zuerst Herr Teschner antworten, danach ist Herr Budde an der Reihe. Bitte schön.

**Herr Dr. Teschner (AGIHO):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich würde auch nur für die Stammzelltransplantierten antworten, und Herr Professor Budde kann dann sozusagen für die soliden Organtransplantierten in die Kerbe springen. Die Frage war, wie kontrolliert wird, ob die Substanz wirksam ist, um die die CMV-Reaktivierungen zurückzudrängen. Das findet dadurch statt, dass wir regelmäßig die Virämie im Blut mittels PCR monitoren, typischerweise aus Plasma. Im Kontext der allogenen Stammzelltransplantation findet das ohnehin wöchentlich statt. Wir sehen über dieses wöchentliche Monitoring erstens überhaupt, ob die Reaktivierung stattfindet und zweitens, ob die Substanz anspricht und die Reaktivierung zurückgeht, die Virämie sinkt und die PCR wieder negativ wird.

In der refraktären Situation ist es so, wie es Professor Wörmann sagte. Wir haben in der allogenen Stammzelltransplantation im therapeutischen Setting die Wahl zwischen Pest und Cholera. Wir können uns aussuchen, ob wir mit Ganciclovir oder Abkömmlingen das Knochenmark belasten oder mit dem Foscarnet die Niere. Typischerweise fängt man mit einer Substanz an, die in dem aktuellen individuellen Patientensetting am wenigsten toxisch ist, zum Beispiel mit dem Foscarnet in der frühen Phase. Niere ist häufig besser als das Knochenmark.

Wenn wir darunter nach zwei, spätestens drei Wochen sehen, das funktioniert nicht, die Viruslast steigt weiter an, dann wechseln wir typischerweise auf die andere Substanzgruppe und nehmen die ursprüngliche Toxizität, die wir eigentlich nicht haben wollten, in Kauf. Es ist eine wirklich schwierige Situation. Es gibt limitierte Daten zur Doppeltherapie, die aber toxizitätsbedingt relativ schlecht sind, und dazu gibt es auch keine generelle Empfehlung. – Das ist der Punkt für die Stammzelltransplantierten.

Was das unterschiedliche Ansprechen angeht, vielleicht ein Hinweis, bevor Professor Budde das genauer beleuchtet wird: Wir haben ein anderes Toxizitätsprofil bei unseren Stammzelltransplantierten als bei den soliden Organtransplantierten. Ich bin immer wieder recht beeindruckt, wenn Professor Budde berichtet, dass sie Patienten über Wochen und Monate mit Valganciclovir behandeln. Das wäre in unserem Patientenkollektiv überhaupt nicht möglich. Die gehen mit dem Knochenmark und der Myelopoese in die Knie. Im schlimmsten Fall verlieren wir tatsächlich das graft. Das Virus ist natürlich dasselbe, aber wir haben einerseits andere Toxizitäten, und wir haben eine andere immunologische Situation.

Wir machen vor der Stammzelltransplantation eine Konditionierung und einen immunologischen Reset und haben das Problem, dass die Patienten, die das Virus in sich tragen, die Immunität verlieren. Wenn der Empfänger zum Beispiel die Immunität nicht mitbringt, weil er das Virus nie gesehen hat, dann braucht es wirklich sehr lange, bis das spezifische Immunsystem diese CMV-spezifische Immunität wieder aufbaut. Das sind die wesentlichen zwei Unterschiede zwischen den Kollektiven.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Teschner. – Herr Dr. Budde, bitte.

**Herr Prof. Dr. Budde (Charité):** Ich glaube, diesen Bemerkungen ist nicht viel hinzuzufügen, außer der Tatsache, dass wir in der Niere in der Situation sind, dass wir ein knochenmarktoxisches Medikament, nämlich das Valganciclovir, schon seit Jahren geben konnten, weil wir ein halbwegs gesundes Knochenmark haben. Allerdings sind auch da die Leukopenie und die Neutropenie bei 20 Prozent der Patienten ein Problem, das uns zum Absetzen der Prophylaxe zwingt. Aber das ist eine andere Geschichte.

Insgesamt ist es, wie ausgeführt, ein seltenes aber großes Problem, weil wir nephrotoxische oder knochenmarktoxische Medikamente geben müssen, die schlecht wirken. Das sehen wir jetzt. Dass die Medikamente schlecht wirken, haben wir bislang hinnehmen müssen. Deshalb haben wir hier tatsächlich einen Fortschritt zu verzeichnen, dass wir jetzt ein Medikament haben, das weniger toxisch ist und besser wirkt. Das ist das, was sich der Kliniker wünscht.

Bezüglich der Infektion noch kurz: Wir unterscheiden zwischen asymptomatischen und symptomatischen Infektionen. Bei den symptomatischen Infektionen machen wir nicht nur die PCR, sondern auch da schauen wir nach, wie die Symptomkontrolle ist, die regelmäßigen Virusmonitorings und die Viruslast, die wir analog den Stammzelleuten monitorisieren. Wie gesagt, ich sehe auch da die Frage Verzerrungspotenzial. Ich finde, dass die Studie das reale Leben widerspiegelt, und zwar in der Tatsache, dass wir hier schlecht wirksame Medikamente haben, die ein hohes Toxizitätspotenzial haben. Wir sind froh, dass es jetzt Alternativen gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Budde. – Frau Wagner-Drouet, haben sie noch Ergänzungen, oder ist aus Ihrer Sicht alles gesagt?

**Frau Dr. Wagner-Drouet (DAG HSZT):** Für die stammzelltransplantierten Patienten würde ich gern ergänzen, dass wir bei ausgewählten Patienten das Problem der immer wiederkehrenden CMV-Reaktivierung sehen, dass wir durch die fehlende Ausbildung der Immunität gegen das CMV-Virus Patienten über Monate und Jahre hinweg immer wieder therapieren müssen und damit Toxizität kumulieren, auch wenn wir versuchen, zwischen den Substanzklassen zu wechseln. Gerade für diese Patienten, für die wir langfristig antivirale Medikation benötigen, ist das Maribavir mit seinem günstigen Toxizitätsprofil für uns ein Glücksfall, dass es noch ein anderes Instrument in der Behandlungskiste gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Dr. Budde (Charité):** Ein kurzer Nachtrag noch: Auch wir sehen rezidivierende Infektionen und diese Probleme. Bei der Möglichkeit, die Immunsuppression zu reduzieren, spielen vor allem Mycophenolsäure-Präparate eine große Rolle. Dann gibt es die Gefahr der Abstoßung, dass wir vom linken Straßengraben in den rechten Straßengraben fahren. Da sehen wir einen Vorteil der besseren Viruskontrolle, dass wir dann nicht in die Bredouille kommen und unsere standardmäßige Immunsuppression mit der Gefahr reduzieren müssen, dass wir Abstoßung oder andere Folgeprobleme entwickeln. Das ist, glaube ich, ein wichtiger Aspekt. Das trifft auch für die Hämatologen zu, dass man, wenn man dem nicht Herr werden kann, die Immunsuppression und die Basismedikation ändern muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Budde. – Jetzt habe ich eine Frage von Frau Teupen, Patientenvertretung. Bitte.

**Frau Teupen:** Wir haben zwei Fragen: Sie haben erfreulicherweise die Lebensqualität erhoben, SF-36, auch den EQ-5D. Leider gibt es unterschiedliche Rücklaufquoten, einmal, glaube ich, über 50 und dann 35 Prozent im Kontrollarm. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen. Wahrscheinlich ist das durch die Therapieabbrüche bedingt, die Studie ist auch unverblindet, was für die Patienten wichtig ist. Dazu würde uns ein kurzes Statement des pU interessieren.

Es gab Kritik an der Definition der Transplantatabstoßung, dass das Manual nicht vorgelegt wurde. Vielleicht können der pU oder die Experten etwas dazu sagen, ob es dafür eindeutige Kriterien gibt. Ich nehme an, dem ist so. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. Wir beginnen mit dem pU. Wer möchte für den pU antworten? – Herr Dr. Hahn, bitte.

**Herr PD Dr. Hahn (Takeda):** Zur Lebensqualität kann ich sagen, dass wir diese Endpunkte erhoben haben. Wie Sie richtig festgestellt haben, war die Rücklaufquote deutlich unter 70 Prozent, sodass wir hier Rückschlüsse für die Nutzenbewertung ziehen konnten. Was wir anhand der Daten der Lebensqualität gesehen haben, war, dass wir in den einzelnen Endpunkten keine statistischen Unterschiede gesehen haben. Wie gesagt, die Situation der Patienten war so, dass sie mit unterschiedlichen Therapieabbruchquoten zu kämpfen hatten, sodass damit einhergehend die Bereitschaft nachließ, auf die Lebensqualitätsfragebögen zu antworten. Das ist eine Problematik, die man leider in solchen klinischen Studien sehr oft hat und die wir nur begrenzt beeinflussen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Können Sie zur zweiten Frage, dem Manual Abstoßungen, dazu etwas sagen, oder macht das Herr Budde?

**Herr PD Dr. Hahn (Takeda):** Das würde ich zunächst erst einmal an Herrn Budde übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

(Zuruf)

Dann nehmen wir Herrn Teschner und danach Sie, Herr Budde.

**Herr Dr. Teschner (AGIHO):** Ich wollte noch einen Punkt zur Lebensqualität machen. Was man bei Maribavir nicht unterschätzen darf, ist, dass es eine per os verfügbare Substanz ist. Wir haben gerade in der Frühphase, in der es mit der Knochenmarktoxizität eine große Rolle spielt und wir bei den Stammzelltransplantierten auf das Foscarnet gehen müssen, zwingend eine stationäre Wiederaufnahme, verbunden mit der Therapie der CMV-Reaktivierung. Das ist für die Patienten auch psychologisch belastend. Sie sind nach vier bis sechs Wochen Stammzelltransplantationsaufenthalt endlich im ambulanten Setting, freuen sich, dass sie zu Hause sind, und dann kann man ihnen eine oder zwei Wochen später sagen, Sie fahren jetzt für mindestens zwei Wochen wieder ein, ohne dass man sich so richtig krank fühlt. Die Reaktivierung spüren sie nicht. Es ist letztendlich eine Virämie ohne klinisches Korrelat. Das heißt, die Per-os-Verfügbarkeit einer Substanz, die wir früh einsetzen können, ist mindestens im Stammzellsetting, wo wir die Knochenmarktoxizitätsproblematik von Valganciclovir haben, definitiv ein Argument für die Lebensqualität unserer Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Teschner. – Herr Budde.

**Herr Prof. Dr. Budde (Charité):** Das war auch meine Anmerkung. Herr Teschner hat es sehr schön formuliert. Wenn man symptomatische Patienten hat, müssen sie auch bei der soliden Organtransplantation hospitalisiert werden. Aber die Möglichkeit, die Patienten relativ schnell auf eine orale Therapie umzustellen oder mit einer oralen Therapie ganz im ambulanten Setting zu behandeln, stellt für mich einen ganz klaren Vorteil dar, erst einmal im Hinblick auf die Lebensqualität für die Patienten, die schneller entlassen werden können oder nicht ins Krankenhaus müssen, aber das hat aus meiner Sicht im Krankenhaussetting heutzutage enorme wirtschaftliche Konsequenzen, dass wir das Bett wieder frei haben und den nächsten

Patienten behandeln können. Das ist, glaube ich, nicht zu unterschätzen. Ich hatte auch in meiner Stellungnahme kurz angesprochen, dass das ein Riesenvorteil ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Budde. – Jetzt Frau Wagner-Drouet.

**Frau Dr. Wagner-Drouet (DAG HSZT):** Zu dem Thema Endpunkt Transplantatabstoßung: Für die stammzelltransplantierten Patienten muss man ganz klar sagen, wenn es dazu kommt, dass wir das Transplantat, also die Hämatopoese, durch die Therapie, die wir machen, verlieren, dann haben wir ärztlich etwas falsch gemacht. Das ist etwas, das wir nicht akzeptieren werden. Dafür wird die Therapie zuvor umgestellt. Auch in einer klinischen Studie ist das etwas, was sofort zum Abbruch der Therapie führt, einfach als physische Decision. Von daher ist das ein Endpunkt, der für die stammzelltransplantierten Patienten auf gar keinen Fall erreichbar ist. Es wäre absolut unethisch, dass wir es soweit kommen lassen. Dann würden wir vonseiten der Stammzelltransplantation eher einen Patienten, wenn das notwendig ist, mit nephrotoxischen Substanzen in die Dialysepflichtigkeit hinein therapieren, als dass wir den Verlust des Knochenmarks riskieren würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, danach Frau Blauwitz von der DKG.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Kollegen haben selbstverständlich alle recht, nur damit es formal im Protokoll steht: Ja, wir haben klare Kriterien für Transplantatversagen, zum Beispiel, dass es die Substitutionspflichtigkeit gibt, dass Thrombozyten substituiert werden müssen, dass Erythrozyten substituiert werden müssen. Nur damit Frau Teupen nicht im leeren Raum stehenbleibt: Das Versagen des Transplantats ist genau definiert, und ich glaube, Herr Budde kann jetzt höflich nicken. Die Dialysepflichtigkeit ist so eindeutig definiert, da gibt es keine zweite Wahl. Für Kliniker ist das definiert. Ich kann jetzt nichts zum Protokoll des Unternehmers sagen, aber für Kliniker ist das eine klare Definition.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich gebe zu Protokoll, dass Herr Budde höflich genickt hat, damit das festgehalten ist. – Frau Blauwitz, DKG.

**Frau Blauwitz:** Ich habe einige Fragensets. Ich beginne einmal mit der globaleren Frage, die sich auf die Definition der refraktären CMV-Infektion bezieht. Die Frage richtet sich an die Klinikerninnen und Kliniker. Es wurde diskutiert, ob die hier angewandte Definition Allgemeingültigkeit besitzt. Dieser Kritikpunkt ist auch im EPAR aufgekommen. Können Sie aus Ihrer Sicht darauf eingehen, wie Sie diese refraktäre CMV-Infektion definieren und worauf Sie sich dabei berufen? In diesem Kontext vielleicht noch zum allgemeinen Schwellenwert, der hier offenbar nicht existiert: Inwieweit wäre so ein Schwellenwert praktisch anwendbar, und welche Rolle spielt er in der klinischen Praxis?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Blauwitz. Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Herr Teschner, bitte.

**Herr Dr. Teschner (AGIHO):** Die Definition der Refraktärität in der Studie war verhältnismäßig streng. In der Studie wurde gefordert, mindestens 14 Tage unter Standardtherapie quasi kein adäquater Abfall der Therapie. Das ist sicherlich für den klinischen Alltag eine recht strenge Definition, deckt sich aber mit dem, was publiziert ist. Es gibt ältere Daten von Peer Lohmann aus Schweden. Das ist der Kollege, der sicherlich mit am meisten neben Hermann ... (akustisch unverständlich) zu CMV gemacht hat. Diese bestätigen, dass dieser Abfall über ein bis zwei Wochen prädiktiv für das Entwickeln einer CMV-Erkrankung ist. Es gibt jetzt plötzlich noch Arbeiten aus den USA von Roy Chemaly, die diese zwei Wochen bestätigt haben. Es ist tatsächlich eine strenge Definition. Es war in der Studie so, man musste mindestens 14 Tage, also drei Messpunkte warten, bevor man den Patienten randomisieren konnte. Dann wird man schon unruhig. Das war, sage ich einmal, eine strenge Auslegung der publizierten Daten, aber gerechtfertigt, und sie deckt sich mit der klinischen Realität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Teschner. – Herr Budde.

**Herr Prof. Dr. Budde (Charité):** Auch ich würde dem beipflichten. Es gibt möglicherweise noch etwas strengere Richtlinien, aber ich glaube, das waren ein guter Kompromiss und eine strenge Richtlinie, die von den amerikanischen und den europäischen Gesundheitsbehörden als Einschlusskriterium so akzeptiert wurden. Von daher würde ich dem absolut zustimmen. In der Klinik sieht die Realität häufig noch ein wenig anders aus. Das hängt auch vom Temperament des Arztes und dem Schweregrad der Erkrankung des Patienten ab. Wenn ich einen symptomatischen Patienten mit einer CMV-Pneumonie auf der Intensivstation liegen habe und die Viruslast nach einer Woche nicht heruntergeht, werde ich nervös, und zu Recht nervös und überlege, etwas zu machen. Hier zwei Wochen zu warten, ist eine sehr lange Zeit am Ventilator. Wenn das ein asymptomatischer Patient ist, kann man dem vielleicht lockerer entgegensehen. Aber ich sehe das als relevant und gut an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Budde. – Frau Blauwitz, bitte weitere Fragen.

**Frau Blauwitz:** Das nächste Fragenset bezieht sich auf die Vorteile, die in der Studie gezeigt wurden. Sie haben es eben schon gut dargestellt, auch für die Safetydaten, was das bedeutet, welche Vorteile sich hier gezeigt haben. Ich würde gern auf die Vorteile in der Morbidität zurückkommen, hier auf die Infektionskontrolle. Da hat sich ein Vorteil gezeigt. Hierzu die Frage an die Klinikerinnen und Kliniker: Wie ist dieser Vorteil aus Ihrer Sicht zu deuten? Wie schätzen Sie die klinische Relevanz dieses Vorteils ein? Daran anknüpfend zur Aufrechterhaltung der Infektionskontrolle: Man sieht einen sinkenden Anteil an Respondern. In Woche 8 ist er relativ hoch, dann fällt er recht schnell ab. Vielleicht können Sie das noch einmal einordnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Blauwitz. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann mich kurz einschalten, weil wir das untereinander diskutiert haben. Das ist ähnlich wie bei der Diskussion 2018 zu Letermovir, wo wir Sie überzeugen mussten, dass wir hier einen Laborparameter nutzen und keinen klinischen Endpunkt. Es ist uns völlig klar, dass das für Sie nicht optimal ist. Damals haben wir darüber diskutiert, wie die präemptive Therapie mit Letermovir laufen würde und dass wir uns allein nach dem Laborwert PCR-Wert richten. Herr Teschner hat es anfangs eingeführt. Das ist hier derselbe Endpunkt. Das heißt, wir sind sehr darauf fixiert, uns an diesem Laborwert zu orientieren. Punkte, die Herr Budde ansprach, dass der Patient keine Pneumonie entwickeln soll, können wir dadurch verhindern. Insofern sind wir im selben Schema, wie es damals war, und in einem sehr kontrollierten klinischen Setting.

Herr Teschner hat eine Publikation erwähnt. In unserer Stellungnahme haben wir diese Guidelines für CMV-Monitoring schriftlich aufgeführt und die Publikationen dazu, unter anderem mit Peer Lohmann als erstem Autor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Budde.

**Herr Prof. Dr. Budde (Charité):** Wie gesagt, ich glaube, die Symptom- und Infektkontrolle war mit dem Maribavir besser – Tabelle 14 und Tabelle 15. Auch die Therapieabbrüche spiegeln die bessere Wirksamkeit wider. Auch hier gab es Unterschiede, dass abgebrochen wurde, weil eine fehlende Kontrolle stattgefunden hat. Wie gesagt, auch hier ist die Frage: Ist Virämie ein relevanter Endpunkt? Ich würde ganz klar sagen, ja. Virämie ist ein relevanter Endpunkt, weil wir keine Virämie haben wollen und weil die Virämie, wenn sie weitergeht, zu weiteren Komplikationen führen wird. Von daher halten wir eine Virämie für einen klinisch relevanten Endpunkt. Letermovir hat klar gezeigt, dass das ein Durchbruch für die Stammzelltransplantation war, dass die Virämie letztlich zu einer erhöhten Letalität führt. Von daher sehe ich bei dem Medikament diese Punkte erfüllt: bessere Wirksamkeit gegenüber der Vergleichsgruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Budde. – Frau Wagner-Drouet, bitte.

**Frau Dr. Wagner-Drouet (DAG HSZT):** Zu dem Punkt, dass wir keine langfristige Kontrolle der Virämie erreichen können: Es ist in der Stammzelltransplantation nicht zu erwarten, dass wir das durch irgendein Medikament, das wir wieder absetzen, wirklich erreichen können, solange sich keine patientenindividuelle T-Zell-Immunität aufbaut. Dazu gibt es sehr gute Daten, dass wir CD4- und CD8-Kontrolle benötigen, dass der Patient die CMV-Reaktivierung selbst kontrollieren kann. Wir haben in dem transplantierten Kollektiv das Problem, dass ein sehr eingeschränktes T-Zell-Repertoire nach der Transplantation rekonstituiert. Die immununterdrückenden Medikamente, die wir einsetzen, gestörte Thymusfunktion, auch gestörte Reifungsprozesse, die im Rahmen einer Graft-versus-Host-Erkrankung auftreten können, können dazu führen, dass wir Patienten haben, die keine oder sehr lange keine T-Zell-Immunität gegen verschiedenste Viren aufbauen können.

Das sind Patienten, bei denen wir immer wieder erwarten werden, dass nach Absetzen entweder der Prophylaxe oder einer präemptiven Therapie das CMV-Virus wieder auftreten wird, sie wieder viräm werden und wir sie wieder behandeln müssen. Das sind genau diese Patienten, bei denen wir die Toxizität durch das ständige Aneinanderreihen notwendiger präemptiver Therapien gegen CMV kumulieren. Gerade für diese Patienten sehe ich zum einen in der guten Kontrolle und vor allem in dem geringen Toxizitätsprofil von Maribavir einen großen Vorteil für die stammzelltransplantierten Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wagner-Drouet. – Herr Teschner. Danach ist Frau Blauwitz wieder dran. Frau Hörmann, ich habe Ihre Wortmeldung auf der Liste, aber Frau Blauwitz war noch nicht fertig. Herr Teschner, bitte.

**Herr Dr. Teschner (AGIHO):** Zur Morbidität: Wie Frau Wagner-Drouet schon sagte, das ist primär toxizitätsbedingte Morbidität. Man darf nicht vergessen, wir reden zwar teilweise von CMV-Infektion, das sind aber in weniger als 1 Prozent wirklich Primärinfektionen. Das sind Reaktivierungen. Das heißt, die Patienten sind typischerweise bezogen auf den Virus asymptomatisch. Das, was wir im Stammzellkollektiv an Morbidität messen, ist Nebenwirkung der CMV-Therapie. Auf der anderen Seite ist es so, dass wir ganz genau wissen, die CMV-Virämie ist eine zwingende Grundvoraussetzung dafür, eine CMV-Erkrankung zu entwickeln, dass es zu einer Organinfektion kommt. Das ist das, was Professor Budde beschrieben hat, was bei den SOC-lern, sage ich einmal, häufiger ist, weil sie nicht so stringent monitoren. Das heißt, eine CMV-Virämie per se ist aus unserer Sicht definitiv ein extrem hartes Kriterium, um die Wahrscheinlichkeit vorherzusehen, inwiefern es wirklich zu einer potenziell tödlichen CMV-Erkrankung kommt. Aber die Morbidität ist bei unseren Patienten primär therapieassoziiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Budde, ist die Wortmeldung neu?

**Herr Prof. Dr. Budde (Charité):** Noch ein kleiner Nachtrag: Wie gesagt, das Problem der Immunität ist ganz klar da, und es gibt wissenschaftliche Studien, die sagen, dass eine CMV-Virämie zu einem zusätzlichen Immundefekt führt. Die CMV-Reaktivierung tritt beim Immunsuppression auf, aber es gibt durchaus Hinweise, dass auch andere Viren infolge dessen – ich denke an PjP-Pneumonien oder so etwas – auftreten, dass durch diese Virämie, und das sehen wir jetzt vielleicht auch bei COVID, dass durch diese Erkrankung ein zusätzlicher Defekt entsteht, der wieder eine sekundäre Immunproblematik oder einen Immundefekt hervorruft. Von daher: Auch diese sekundären Folgen werden beim CMV diskutiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Budde. – Frau Blauwitz.

**Frau Blauwitz:** Vielen Dank für die Ausführungen. Ich habe noch eine letzte Frage, die vorhin schon andiskutiert wurde. Ich stelle sie aber jetzt noch einmal explizit. Die Patienten, die Resistenzen gegen Ganciclovir und Valganciclovir hatten, konnten diese Medikation im Kontrollarm trotzdem noch einmal erhalten. Entspricht das aus Ihrer Sicht der Versorgungspraxis?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Budde.

**Herr Prof. Dr. Budde (Charité):** Sagen wir einmal so: Selbst bei den Valganciclovir-resistenten Patienten ist es häufig so, dass es ein paar Tage dauert, bis wir die Resistenzbestimmung haben, sodass wir sowieso irgendwo anfangen müssen. Selbst bei Resistenten geht es in den Richtlinien darum, dass man sagt, wenn – ich sage einmal – 50 Prozent der CMV-Viren resistent sind, dass man mit dem Valganciclovir immer noch die anderen 50 Prozent behandeln kann, und zwar erfolgreich behandeln kann. Dass das keine erfolgreiche langfristige Strategie ist, ist klar. Aber auch da sagen die Richtlinien oder die Guidelines, dass man das machen kann. Im SOC-Bereich ist es dann so, dass wir auf jeden Fall immer die Immunsuppression reduzieren müssen, oder wir müssen in den sauren Apfel beißen und knochenmarktoxische oder nephrotoxische Medikamente geben und als i.V.-Medikation längerfristig auf der Station behandeln. Das sind die Therapieoptionen, und die Studie spiegelt die Realität wider.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Teschner.

**Herr Dr. Teschner (AGIHO):** Man muss bei dem Wort „Resistenz“ in diesem Setting etwas aufpassen. Resistenz wird oft mit Refraktärität vermischt. Die deutlich häufigere Situation ist, dass der Patient CMV-reaktiviert. Er bekommt zum Beispiel Ganciclovir und reaktiviert dann noch einmal. Das ist nicht gleichbedeutend mit einer Resistenz, sondern das ist quasi eine klinische Resistenz, sozusagen Refraktärität. In diesem Setting wäre es absolut üblich und statthaft, die Substanz, die vorher funktioniert hat, wieder einzusetzen, weil das Virus ohnehin im Patienten ist. Es ist eine Reaktivierung, es ist keine Infektion mit dem tatsächlich sehr seltenen Fall im SCT-Setting, dass wir eine biologische Resistenz nachweisen, also dass das Virus explizit gegen diese Substanz keine Wirksamkeit aufweist oder Resistenzmutationen hat. Dann würde man selbstverständlich eine andere Substanz nehmen. Aber der häufigste Fall ist die Refraktärität. Der Patient hat eine Reaktivierung, wird mit Substanz A behandelt, wird negativ, wird wieder positiv, dann kann man Substanz A auch wieder einsetzen, sofern man keine wirkliche biologische Resistenz nachgewiesen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Teschner. – Ergänzungen Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es geht um die grundsätzliche Frage, bei welchem Studiendesign wir uns einen Cross over, einen Switch erlauben würden. Wir wissen, dass damit das Gesamtergebnis schwierig ist, auch was die Mortalität angeht. Wir haben trotzdem in dieser Studie eine Mortalitätsrate von 11 Prozent. Es ist eine tödliche Komplikation, die hier eintreten kann. Für die Sterblichkeit gibt es sicher noch andere Gründe, aber bei so einem Arm finden wir es unethisch, Cross over nicht zu erlauben. Wir finden es auch schwierig oder hätten große Sorge, dass sich Patienten dann nicht bereiterklären, an einer solchen Studie teilzunehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. Frau Blauwitz, sind Ihre Fragen beantwortet? – Okay. Frau Hörmann von der FB Med, bitte.

**Frau Hörmann:** Vielen Dank. Ich habe eine Frage zur Beobachtungsdauer. Die Beobachtungsdauer der Studie ist mit 141 Tagen zwischen den Armen gleich, obwohl ungefähr 19 Prozent der Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in den Rescue-Arm gewechselt sind. Die Patientinnen und Patienten, die aus dem Kontroll- in den Rescue-Arm gewechselt sind, wurden zuerst mit der ärztlich festgelegten Therapie aus dem Kontrollarm behandelt und dann zusätzlich noch acht Wochen mit Maribavir. Die erste Frage wäre deshalb, wie der Beobachtungszeitraum von 141 Tagen berechnet wurde. Wurden dafür alle Studienteilnehmenden unabhängig von dem wechselnden Maribavir-Rescue-Arm berücksichtigt?

Anschließend daran eine weitere Frage: Für die Sicherheitsauswertungen wurden Patientinnen und Patienten bis zu einem Wechsel in den Rescue-Arm berücksichtigt. Was



wäre dementsprechend die Beobachtungsdauer für die Sicherheitsanalysen, also quasi die Beobachtungsdauer im Kontrollarm exklusive der Zeit ab Start der Rescue-Therapie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hörmann. – Herr Hahn vom pU hat sich gemeldet.

**Herr PD Dr. Hahn (Takeda):** Zur Beobachtungsdauer muss man anmerken, dass es sich um einen Median handelt. Das ist also die mediane Beobachtungszeit. Das heißt, 50 Prozent der Patienten haben eine Beobachtungszeit, die unter diesem Wert von 141 Tagen liegt, 50 Prozent darüber. Sie sehen, dass der Anteil der Patienten, die in den Rescue-Arm gewechselt sind, deutlich geringer ist. Das heißt, die Auswirkung der reduzierten Beobachtungszeit der Patienten, die in den Rescue-Arm gewechselt sind, ist gering auf dem Median. Aus diesem Grund ist die mediane Beobachtungsdauer in beiden Armen vergleichbar.

Was die Beobachtungszeit zum Thema Sicherheitsendpunkte angeht, ist es so: Die mediane Beobachtungszeit für ein unerwünschtes Ereignis – zunächst für diesen Endpunkt – ist im Maribavir-Arm vier Tage – ich sage gleich grundsätzlich noch etwas zur Methodik der Auswertung der unerwünschten Ereignisse –, im Kontrollarm ebenfalls vier Tage, im Kontrollarm ohne Patienten, die in den Rescue-Arm gewechselt sind, vier Tage, unter den Patienten, die in den Rescue-Arm gewechselt sind, 5,5 Tage. Das bedeutet bei Patienten, die für einen Endpunkt ausgewertet werden – Bei einer Time-to-Event-Analyse ist es so, insbesondere bei den Safety-Endpunkten, dass sie bis zum ersten Ereignis beobachtet werden. Das heißt, Patienten, die ein Ereignis entwickelt haben, scheiden aus der Beobachtung aus. Das ist grundsätzlich immer so. Bei Time-to-Event-Analysen ist es bei Sicherheitsanalysen, auch dann, wenn sie nur Raten vergleichen würden, generell so, dass sie nicht die einzelnen Ereignisse vergleichen, sondern immer die Anzahl der Patienten, die wenigstens ein Ereignis entwickelt haben.

Gerade bei diesen Rescue-Arm-Patienten konnten wir beobachten, dass von den 22 Patienten, die gewechselt sind, zum Zeitpunkt ihres Wechsels alle Patienten bereits ein unerwünschtes Ereignis entwickelt hatten, sodass sie so oder so, also mit oder ohne Wechsel, für diesen Endpunkt nicht weiter nachbeobachtet werden würden, sodass eine Verzerrung aus diesem Grund völlig ausgeschlossen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hahn. – Frau Hörmann, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Hörmann:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich Frau Bickel für die KBV und Frau Zaulig für die DKG. Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich würde gern darauf zurückkommen, dass Herr Professor Wörmann mehrfach das Letermovir erwähnte. Das ist in der Studie nicht angewendet worden. Vielleicht kann der pU etwas dazu sagen, warum Letermovir hier nicht als Vergleich möglich war. Ich weiß, dass das nur für die Stammzelltransplantation eine Rolle spielt, aber wie wird das in der Klinik gehandhabt? Welchen Stellenwert hat Letermovir für diese Behandlungssituation?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Zunächst der pU, Frau Fanter.

**Frau Dr. Fanter (Takeda):** Ich kann kurz etwas dazu sagen: Letermovir ist eine prophylaktische Therapie und damit vom Behandlungssetting her sehr weit von dem Einsatzgebiet der Behandlung refraktärer resistenter Patienten entfernt. Aus dem Grund ist das aus unserer Sicht keine relevante Therapie in diesem Anwendungsgebiet im Sinne einer Therapie, weil es eine Prophylaxe ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Budde und Herrn Teschner.

**Herr Prof. Dr. Budde (Charité):** Für die solide Organtransplantation ist es nicht zugelassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Herr Teschner.

**Herr Dr. Teschner (AGIHO):** In der Stammzelltransplantation ist es für die Therapie ebenfalls nicht zugelassen. Dementsprechend spielt es leider Gottes in der Therapie keine Rolle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Ich dachte es mir schon, aber weil es Herr Professor Wörmann mehrfach erwähnt hat, wollte ich noch einmal nachfragen. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich will das nur deutlich trennen. Es geht um die präemptive Therapie, bei der wir Letermovir einsetzen, nicht in der Therapie, sondern es geht um die Patienten, bei denen wir das verhindern wollen. Insofern ist das die deutliche Trennung, und so ist auch die Zulassung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt Frau Zaulig.

**Frau Zaulig:** Vielen Dank. Frau Bickel hat meine Frage schon gestellt. Wir wollten auch nach dem Stellenwert von Letermovir in diesem Anwendungsgebiet fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Frau Bickel noch einmal.

**Frau Bickel:** Ich würde vom pharmazeutischen Unternehmer gern wissen, ob eine Zulassungserweiterung angestrebt wird. Derzeit ist es für die refraktären Patienten zugelassen. Wird eine frühere Therapie angestrebt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** pU? – Frau Fanter.

**Frau Dr. Fanter (Takeda):** Nein, wird es nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hahn.

**Herr PD Dr. Hahn (Takeda):** Das hat sich erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wenzel-Seifert, DKG.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Es wurde viel über die Toxizität gesprochen, es sei denn, die Vorbehalte der Fachberatung Medizin sind ausgeräumt. Das weiß ich nicht. Wir haben augenblicklich für uns in der Nutzenbewertung nur deskriptive Zahlen zur Safety. Ich wollte fragen, ob es möglich wäre, uns kurzfristig sehr schnell noch die Berechnung der Hazard Ratios zu den Raten nachzureichen. So sind sie für uns relativ schlecht bewertbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Herr Hahn.

**Herr PD Dr. Hahn (Takeda):** Wir haben die entsprechenden Analysen im Dossier als Time-to-Event-Analysen präsentiert. Insofern müsste die Fachberatung Medizin die Analysen für die Nutzenbewertung aus dem Dossier heranziehen. Ich wüsste nicht, wo jetzt unser Beitrag hier liegen würde, da wir die entsprechenden Analysen gemäß Dossiervorlage präsentiert haben, um das noch einmal zu ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Dann müssen wir die Antwort so hinnehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Danke schön. Es gibt keine weiteren Wortmeldungen mehr. Wer möchte zusammenfassen? Frau Fanter, oder macht es jemand anderes?

**Frau Dr. Fanter (Takeda):** Ich mache das sehr gerne, vielen Dank – Vielen Dank für die sehr anregende Diskussion. Wir haben viel methodisch über die Studie gesprochen, und ich möchte gern die wichtigsten Punkte, die ich für mich mitgenommen habe, zusammenfassen. Von den

Klinikern habe ich eindeutig gehört, dass die RCT für die Versorgung in der Zielpopulation durchaus repräsentativ ist, auch die Durchführung mit dem Rescue-Arm ist nicht nur ethisch sinnvoll, sondern tatsächlich notwendig gewesen. Der Vergleichsarm, auch mit der Auswahl der Wirkstoffe, spiegelt die Versorgung repräsentativ wider. Das wurde von klinischer Seite an mehreren Stellen bestätigt, ebenso die Bedeutung der Virämie-Clearance.

Wir befinden uns hier in einem sehr kontrollierten Setting, bei dem das Eintreten von Organmanifestationen oder sogar einem Transplantatverlust oder Mortalität durch dieses sehr kontrollierte Setting bewusst verhindert wird. Wir haben gehört, wie wichtig die toxizitätsbezogene Mortalität ist. An dieser Stelle möchte ich gern das im Eingangsstatement Gesagte noch einmal aufgreifen: Maribavir spielt hier wirklich eine wichtige Rolle und bedient einen großen therapeutischen Bedarf, nicht nur durch die signifikanten Vorteile in Bezug auf die CMV-Infektionskontrolle, sondern ganz besonders in Bezug auf die Vermeidung der therapielevanten Toxizität in dem Therapiesetting, sodass sich die Klinik komplett auf die CMV-Infektionskontrolle konzentrieren kann. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Fanter. Herzlichen Dank an unsere klinischen Experten und diejenigen, die Fragen gestellt und Fragen beantwortet haben. Wir werden das in unserer Bewertung zu berücksichtigen haben, was heute gesagt und was in den Stellungnahmen vorgetragen wurde.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 10:56 Uhr

