

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Maribavir (Livtency®)*

Takeda GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 24.11.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie SHP620-303 .....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile von Maribavir im Vergleich zu IAT anhand der Ergebnisse der Studie SHP620-303 .....	19
Tabelle 1-10: Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir .....	21
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse, Adverse Event of special interest
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDV	Cidofovir
CMV	Cytomegalievirus auch Zytomegalievirus
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CYP	Cytochrom P450
EG	Europäische Gemeinschaft
FOS	Foscarnet
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCV	Ganciclovir
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IAT	Investigator Assigned Treatment / Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MBV	Maribavir
MedDRA	Medical Dictionary for regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertsdifferenz
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	EU-Risk-Management-Plan
RR	Relative Risk
SD	Standardabweichung

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SOT	Solid Organ Transplantation/ Transplantation solider Organe
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VGCV	Valganciclovir

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Takeda GmbH
<b>Anschrift:</b>	Takeda GmbH Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz
<b>Zuständige Kontaktperson:</b>	Julia Knierim Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin  E-Mail Adresse: julia.knierim@takeda.com

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
<b>Anschrift:</b>	Block 3 Miesian Plaza 50-58 Baggot Street Lower Dublin 2, D02 Y754 Irland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Maribavir
<b>Handelsname:</b>	Livtency
<b>ATC-Code:</b>	J05AX10
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	36511
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	28 Tabletten zu 200 mg: 17525238
	56 Tabletten zu 200 mg: 17525712
<b>ICD-10-GM-Code</b>	B25.-
<b>Alpha-ID</b>	I15735

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
LIVTENCITY 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.  Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.	09.11.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Refraktäre CMV-Infektion und/oder -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) nach HSCT oder SOT	Nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Maribavir ist als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen (Orphan Designation Number EU/3/07/519 und Orphan Designation Number EU/3/13/1133). Der Orphan Drug-Status wurde am 16.09.2022 für beide Designationen durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) bestätigt.

Entsprechend § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs mit der Zulassung als belegt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird nicht bestimmt, da die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der zulassungsbegründenden Studie erfolgt.

In der zulassungsbegründenden Studie SHP620-303 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Maribavir mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (investigator-assigned treatment, IAT) unter Auswahl von Ganciclovir (GCV), Valganciclovir (VGCV), Foscarnet (FOS) oder Cidofovir (CDV) verglichen, siehe die detaillierte Studienbeschreibung in Modul 4 dieses

Dossiers. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Maribavir wird gegenüber der IAT der Studie SHP620-303 quantifiziert.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand der zulassungsbegründenden Studie SHP620-303 bestimmt. Bei der Studie SHP620-303 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Parallelgruppen-Studie der Phase 3 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Maribavir bei Patienten mit einer refraktären CMV-Infektion (mit oder ohne Resistenz) nach einer soliden Organtransplantation (SOT) oder hämatologischen Stammzelltransplantation (HSCT) im Vergleich zu einer vom Prüfarzt zugewiesenen anti-CMV-Therapie (IAT) bestehend aus Ganciclovir (GCV) oder Valganciclovir (VGCV) oder Foscarnet (FOS) oder Cidofovir (CDV).

Die Studie SHP620-303 ist der Evidenzstufe Ib zuzuordnen, hat jedoch aufgrund ihres offenen Designs ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Aussagekraft der Nachweise wird deshalb entsprechend der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und G-BA Verfahrensordnung als Anhaltspunkt eingestuft.

Eine Zusammenstellung der Ergebnisse der Studie SHP620-303 findet sich in Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie SHP620-303

Endpunkt	Maribavir vs. IAT Ereignisse, n (%)	Maribavir vs. IAT Effektschätzer (95 %- KI) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Anhaltspunkt
<b>Mortalität</b>			
Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache	MBV: 27 (11,5) IAT: 13 (11,1)	HR: 1,14 (0,549; 2,357) 0,647	
<b>Morbidität</b>			
CMV-Infektionskontrolle, Woche 8	MBV: 131 (55,7) IAT: 28 (23,9)	RR: 2,373 (1,687; 3,338) < 0,001	- <sup>1</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Maribavir vs. IAT Ereignisse, n (%)	Maribavir vs. IAT Effektschätzer (95 %- KI) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Anhaltspunkt
CMV-Infektionskontrolle, Woche 8 bis einschließlich Woche 12	MBV: 53 (22,6) IAT: 12 (10,3)	RR: 2,332 (1,306; 4,164) 0,002	- <sup>1</sup>
CMV-Infektionskontrolle, Woche 8 bis einschließlich Woche 16	MBV: 44 (18,7) IAT: 12 (10,3)	RR: 1,932 (1,068; 3,494) 0,022	- <sup>1</sup>
CMV-Infektionskontrolle, Woche 8 bis einschließlich Woche 20	MBV: 44 (18,7) IAT: 11 (9,4)	RR: 2,054 (1,109; 3,805) 0,016	- <sup>1</sup>
CMV-Symptomkontrolle, Woche 8	MBV: 224 (95,3) IAT: 109 (93,2)	RR: 1,025 (0,967; 1,086) 0,362	
CMV-Symptomkontrolle, Woche 8 bis einschließlich Woche 12	MBV: 215 (91,5) IAT: 101 (86,3)	RR: 1,062 (0,977; 1,154) 0,120	
CMV-Symptomkontrolle, Woche 8 bis einschließlich Woche 16	MBV: 212 (90,2) IAT: 96 (82,1)	RR: 1,103 (1,002; 1,213) 0,025	Gering
CMV-Symptomkontrolle, Woche 8 bis einschließlich Woche 20	MBV: 211 (89,8) IAT: 96 (82,1)	RR: 1,097 (0,997; 1,207) 0,036	Gering
EQ5D – VAS MMRM, Woche 8	MBV Rücklaufquote: 146 (62,1) IAT Rücklaufquote: 42 (35,9)	LS MW-Diff: 0,72 (- 4,78; 6,22) 0,7973 Hedge's g: 0,04 (-0,30; 0,39)	
EQ5D – VAS MMRM, Woche 20	MBV Rücklaufquote: 136 (57,9) IAT Rücklaufquote: 40 (34,2)	LS MW-Diff: -2,56 (- 8,24; 3,09) 0,3740 Hedge's g: -0,15 (-0,50; 0,21)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>2</sup></b>			
SF36 – Körperliche Rollenfunktion, Woche 8	MBV Rücklaufquote: 142 (60,4) IAT Rücklaufquote: 42 (35,9)	LS MW-Diff: 2,96 (0,28; 5,64) 0,0306 Hedge's g: 0,35 (0,00; 0,70)	
SF36 – Körperliche Schmerzen, Woche 8	MBV Rücklaufquote: 142 (60,4) IAT Rücklaufquote: 42 (35,9)	LS MW-Diff: 3,77 (0,88; 6,65) 0,0106 Hedge's g: 0,42 (0,07; 0,77)	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Maribavir vs. IAT Ereignisse, n (%)	Maribavir vs. IAT Effektschätzer (95 %- KI) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Anhaltspunkt
SF36 – Vitalität, Woche 8	MBV Rücklaufquote: 142 (60,4) IAT Rücklaufquote: 42 (35,9)	LS MW-Diff: 4,46 (1,88; 7,05) 0,0007 Hedge's g: 0,55 (0,20; 0,90)	- <sup>2</sup>
SF36 – Psychisches Wohlbefinden, Woche 8	MBV Rücklaufquote: 142 (60,4) IAT Rücklaufquote: 42 (35,9)	LS MW-Diff: 4,33 (1,83; 6,83) 0,0007 Hedge's g: 0,55 (0,20; 0,90)	- <sup>2</sup>
SF36 – Psychischer Komponentenscore, Woche 8	MBV Rücklaufquote: 142 (60,4) IAT Rücklaufquote: 42 (35,9)	LS MW-Diff: 2,75 (0,23; 5,28) 0,0328 Hedge's g: 0,35 (0,00; 0,70)	
<b>Sicherheit</b>			
<b>Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Maribavir</b>			
<b>Übergeordnete UE-Kategorien</b>			
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE), welches zum Therapieabbruch führte	MBV: 31 (13,2) IAT: 37 (31,9)	HR: 0,3 (0,2; 0,5) < 0,001	Beträchtlich
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE), welches zum Therapieabbruch führte	MBV: 20 (8,5) IAT: 17 (14,7)	HR: 0,4 (0,2; 0,8) 0,012	Beträchtlich
Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE)	MBV: 75 (32,1) IAT: 44 (37,9)	HR: 0,6 (0,4; 0,9) 0,014	Beträchtlich
<b>Zeit bis zum ersten UE (SOC/PT)</b>			
Kopfschmerzen (PT)	MBV: 19 (8,1) IAT: 15 (12,9)	HR: 0,5 (0,2; 1,0) 0,034	
Fieber (PT)	MBV: 24 (10,3) IAT: 17 (14,7)	HR: 0,5 (0,3; 1,0) 0,042	
Hypomagnesiämie (PT)	MBV: 8 (3,4) IAT: 10 (8,6)	HR: 0,4 (0,1; 0,9) 0,018	
Hypokaliämie (PT)	MBV: 8 (3,4) IAT: 11 (9,5)	HR: 0,3 (0,1; 0,8) 0,012	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	MBV: 66 (28,2) IAT: 42 (36,2)	HR: 0,6 (0,4; 0,9) 0,006	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Maribavir vs. IAT Ereignisse, n (%)	Maribavir vs. IAT Effektschätzer (95 %- KI) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Anhaltspunkt
Neutropenie (PT)	MBV: 22 (9,4) IAT: 26 (22,4)	HR: 0,3 (0,2; 0,6) <0,001	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	MBV: 40 (17,1) IAT: 31 (26,7)	HR: 0,5 (0,3; 0,8) 0,002	
<b>Zeit bis zum ersten UE (SOC/PT), welches zum Therapieabbruch führte<sup>3</sup></b>			
Untersuchungen (SOC)	MBV: 1 (0,4) IAT: 3 (2,6)	HR: 0,1 (0,0; 1,2) 0,033	Nicht quantifizierbar <sup>3</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	MBV: 0 IAT: 13 (11,2)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) < 0,001	Beträchtlich
Anämie (PT)	MBV: 0 IAT: 2 (1,7)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,026	Nicht quantifizierbar <sup>3</sup>
Leukopenie (PT)	MBV: 0 IAT: 3 (2,6)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,011	Nicht quantifizierbar <sup>3</sup>
Neutropenie (PT)	MBV: 0 IAT: 11 (9,5)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) < 0,001	Beträchtlich
Thrombozytopenie (PT)	MBV: 0 IAT: 4 (3,4)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) < 0,001	Nicht quantifizierbar <sup>3</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	MBV: 0 IAT: 11 (9,5)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) < 0,001	Beträchtlich
Akute Nierenschädigung (PT)	MBV: 0 IAT: 6 (5,2)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) < 0,001	Beträchtlich
Nierenversagen (PT)	MBV: 0 IAT: 2 (1,7)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,034	Nicht quantifizierbar <sup>3</sup>
Nierenfunktionsbeeinträchtigung (PT)	MBV: 0 IAT: 2 (1,7)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,020	Nicht quantifizierbar <sup>3</sup>
<b>Zeit bis zum ersten SUE (SOC/PT), welches zum Therapieabbruch führte<sup>3</sup></b>			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	MBV: 0 IAT: 2 (1,7)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,041	Nicht quantifizierbar <sup>3</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Maribavir vs. IAT Ereignisse, n (%)	Maribavir vs. IAT Effektschätzer (95 %- KI) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Anhaltspunkt
Neutropenie (PT)	MBV: 0 IAT: 2 (1,7)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,041	Nicht quantifizierbar <sup>3</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	MBV: 0 IAT: 5 (4,3)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) < 0,001	Nicht quantifizierbar <sup>3</sup>
Akute Nierenschädigung (PT)	MBV: 0 IAT: 4 (3,4)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,003	Nicht quantifizierbar <sup>3</sup>
<b>Zeit bis zum ersten schweren UE (SOC/PT)</b>			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	MBV: 17 (7,3) IAT: 21 (18,1)	HR: 0,3 (0,2; 0,6) < 0,001	Erheblich
Neutropenie (PT)	MBV: 4 (1,7) IAT: 12 (10,3)	HR: 0,1 (0,0; 0,4) < 0,001	Erheblich
<b>Zeit bis zum ersten AESI (UE von besonderem Interesse)<sup>4</sup></b>			
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse - Schwer	MBV: 33 (14,1) IAT: 21 (18,1)	HR: 0,6 (0,3; 1,0) 0,049	Gering
Neutropenie - Gesamt	MBV: 24 (10,3) IAT: 30 (25,9)	HR: 0,3 (0,2; 0,5) < 0,001	
Neutropenie - Schwer	MBV: 5 (2,1) IAT: 16 (13,8)	HR: 0,1 (0,0; 0,3) < 0,001	Erheblich
<b>Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Maribavir</b>			
<b>Übergeordnete UE-Kategorien</b>			
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE)	MBV: 228 (97,4) IAT: 106 (91,4)	HR: 1,3 (1,0; 1,6) 0,021	
<b>Zeit bis zum ersten UE (SOC/PT)</b>			
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	MBV: 133 (56,8) IAT: 31 (26,7)	HR: 2,5 (1,7; 3,7) < 0,001	
Dysgeusie (PT)	MBV: 87 (37,2) IAT: 4 (3,4)	HR: 12,5 (4,6; 34,1) < 0,001	
Geschmacksstörung (PT)	MBV: 21 (9,0) IAT: 1 (0,9)	HR: 10,5 (1,4; 78,2) 0,004	
Immunsuppressivumspiegel erhöht (PT)	MBV: 21 (9,0) IAT: 1 (0,9)	HR: 9,8 (1,3; 72,5) 0,006	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	MBV: 47 (20,1) IAT: 8 (6,9)	HR: 2,2 (1,1; 4,7) 0,032	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Maribavir vs. IAT Ereignisse, n (%)	Maribavir vs. IAT Effektschätzer (95 %- KI) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Anhaltspunkt
<b>Zeit bis zum ersten AESI (UE von besonderem Interesse)<sup>4</sup></b>			
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse - Gesamt	MBV: 187 (79,9) IAT: 74 (63,8)	HR: 1,6 (1,2; 2,0) < 0,001	
Geschmacksstörung (Dysgeusie) - Gesamt	MBV: 108 (46,2) IAT: 5 (4,3)	HR: 13,3 (5,4; 32,6) < 0,001	
Immunsuppressivumspiegel erhöht - Gesamt	MBV: 21 (9,0) IAT: 1 (0,9)	HR: 9,8 (1,3; 72,5) 0,006	
<p>1: Darstellung als primärer Endpunkt inklusive Variationen der Beobachtungsdauer der pivotalen Studie, als Laborparameter nicht unmittelbar patientenrelevant, daher nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen</p> <p>2: Aufgrund einer Rücklaufquote &lt;70% werden die Ergebnisse nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>3: Bei Ereignisraten &lt;5% der Patienten in beiden Studienarmen wurde das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar eingestuft.</p> <p>4: Zusätzlich zur Gesamtauswertung der AESI-Klassen sind schwere AESI für alle Klassen im Falle von signifikanten Unterschieden dargestellt.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Refraktäre CMV-Infektion und/oder -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) nach HSCT oder SOT	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Eine Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile von Maribavir im Vergleich zur IAT ist in Tabelle 1-9 dargestellt.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Maribavir im Anwendungsgebiet A gemäß AM-NutzenV §2 Absatz 3 und §5 Absatz 7 ist in Tabelle 1-10 zusammenfassend dargestellt und wird im Anschluss diskutiert.

Tabelle 1-9: Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile von Maribavir im Vergleich zu IAT anhand der Ergebnisse der Studie SHP620-303

Positive Effekte Maribavir vs. IAT		Negative Effekte Maribavir vs. IAT	
Endpunkt	Ausprägung (Ausmaß)	Endpunkt	Ausprägung (Ausmaß)
<b>Klinisch relevante Endpunkte</b>			
CMV-Symptomkontrolle	Schwerwiegend ( <b>Gering</b> )	-	-
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE), welches zum Therapieabbruch führte	Gesamt ( <b>Beträchtlich</b> )		
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE), welches zum Therapieabbruch führte	Schwerwiegend ( <b>Beträchtlich</b> )		
Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE)	Schwer ( <b>Beträchtlich</b> )		
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AESI) - Schwer	Schwer ( <b>Gering</b> )		
<b>SOC:</b> Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE / SUE Therapieabbruch; schwere UE) <b>PT / AESI:</b> Anämie (UE Therapieabbruch); Leukopenie (UE mit Therapieabbruch); Neutropenie (UE / SUE Therapieabbruch, schwere UE, AESI); Thrombozytopenie (UE Therapieabbruch)	Gesamt bis schwer bzw. schwerwiegend ( <b>Erheblich bis nicht quantifizierbar</b> )		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>SOC:</b> Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UE / SUE Therapieabbruch) <b>PT:</b> Akute Nierenschädigung (UE / SUE Therapieabbruch); Nierenversagen (UE Therapieabbruch); Nierenfunktionsbeeinträchtigung (UE Therapieabbruch)	Gesamt bis schwerwiegend <b>(Beträchtlich bis nicht quantifizierbar)</b>		
<b>Endpunkte ohne klinische Relevanz<sup>1</sup></b>			
<b>Verschiedene PT:</b> Kopfschmerzen (UE); Fieber (UE); Hypomagnesiämie (UE); Hypokaliämie (UE)	Gesamt <b>(Beträchtlich bis gering)</b>	Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE)	Gesamt <b>(Gering)</b>
		Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AESI)	Gesamt <b>(Gering)</b>
		<b>SOC:</b> Erkrankungen des Nervensystems (UE) <b>PT / AESI:</b> Dysgeusie (UE, AESI); Geschmacksstörung (UE)	Gesamt <b>(Gering)</b>
		<b>PT / AESI:</b> Immunsuppressivumspiegel erhöht (UE, AESI)	Gesamt <b>(Gering)</b>
1: UE-Kategorien und Einzelereignisse auf SOC- und PT-Ebene werden ohne Differenzierung nach Schweregrad, bzw. Berücksichtigung direkter Konsequenzen ihres Auftretens, wie z. B. des Abbruchs der Anti-CMV-Behandlung, trotz statistisch signifikanter Unterschiede nicht zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir

Endpunkt	Maribavir vs. IAT Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Anhaltspunkt
<b>Morbidität</b>		
CMV-Symptomkontrolle, Woche 8 bis einschließlich Woche 16	RR: 1,103 (1,002; 1,213) 0,025	Gering
CMV-Symptomkontrolle, Woche 8 bis einschließlich Woche 20	RR: 1,097 (0,997; 1,207) 0,036	Gering
<b>Gesamtbewertung Morbidität</b>		<b>Gering</b>
<b>Sicherheit</b>		
<b>UE-Kategorien, AESI-Kategorie</b>		
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE), welches zum Therapieabbruch führte	HR: 0,3 (0,2; 0,5) < 0,001	Beträchtlich
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE), welches zum Therapieabbruch führte	HR: 0,4 (0,2; 0,8) 0,012	Beträchtlich
Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE)	HR: 0,6 (0,4; 0,9) 0,014	Beträchtlich
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AESI) – Schwer	HR: 0,6 (0,3; 1,0) 0,049	Gering
<b>Einzelereignisse: SOC / PT / AESI-Klassen</b>		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) Bei Therapieabbruch aufgrund UE / SUE, schwere UE	SOC, schwere UE: HR: 0,3 (0,2; 0,6) < 0,001	Erheblich
Neutropenie (PT, AESI) und weitere PT (Tabelle 1-7) Bei Therapieabbruch aufgrund UE / SUE, schwere UE	PT, schwere UE: HR: 0,1 (0,0; 0,4) < 0,001	Erheblich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) Bei Therapieabbruch aufgrund UE / SUE	SOC, SUE Therapieabbruch: HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) < 0,001	Beträchtlich
Akute Nierenschädigung (PT) und weitere PT (Tabelle 1-7) Bei Therapieabbruch aufgrund UE / SUE	PT, SUE Therapieabbruch: HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,003	Beträchtlich
<b>Gesamtbewertung Sicherheit</b>		<b>Erheblich</b>
<b>Gesamtschau</b>		
<b>Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir</b>		<b>Beträchtlich</b>

## **Mortalität**

Die Mortalität wurde als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache im Rahmen der Studie SHP620-303 erhoben. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Der Endpunkt Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache wird daher nicht für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

## **Morbidität**

### ***CMV-Infektionskontrolle***

Die CMV-Infektionskontrolle zu Woche 8 (CMV-Virämie Clearance) ist der primäre Endpunkt der zulassungsbegründenden Studie SHP620-303. Neben der CMV-Infektionskontrolle zum Ende der Behandlungsphase zu Woche 8, wurde der Erhalt der Infektionskontrolle von Woche 8 bis einschließlich Woche 12, Woche 16 und Woche 20 untersucht und im Dossier präsentiert. Für den Endpunkt CMV-Infektionskontrolle zeigen sich für alle betrachteten Zeiträume statistisch signifikante Vorteile für Maribavir. Eine Kontrolle der CMV-Infektion gilt als Indikator für eine erfolgreiche antivirale Behandlung, eine unkontrollierte CMV-Infektion verschlechtert die Prognose der Patienten nach HSCT oder SOT deutlich. Takeda erachtet den Endpunkt CMV-Infektionskontrolle daher als objektiv erfassbaren, im Anwendungsgebiet relevanten Endpunkt.

Aus Sicht von Takeda entsprechen die Effekte der CMV-Infektionskontrolle einer moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von §5 Absatz 7 der AM-NutzenV und begründen einen geringen Zusatznutzen von Maribavir im Vergleich zur IAT. Da dieser patientenrelevante Endpunkt labortechnisch erhoben wurde, erfolgt die Darstellung deskriptiv ohne für die Quantifizierung des Ausmaßes Zusatznutzens herangezogen zu werden.

### ***CMV-Symptomkontrolle***

Der Endpunkt CMV-Symptomkontrolle untersucht die Entwicklung eines zu Baseline vorliegenden CMV-Syndroms bei Empfängern einer SOT bzw. einer CMV-Organerkrankung bei Empfängern einer HSCT oder SOT. Zu Baseline asymptomatische Patienten wurden auf das Neuauftreten einer CMV-Erkrankung hin untersucht. Die Patienten wurden binär als Responder bzw. Non-Responder zu Woche 8 kategorisiert. Darüber hinaus wurde der Erhalt der Symptomkontrolle von Woche 8 bis einschließlich Woche 12, Woche 16 und Woche 20 erfasst. Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Maribavir für die CMV-Symptomkontrolle von Woche 8 bis einschließlich Woche 16 und für Woche 8 bis einschließlich Woche 20.

Die für den Endpunkt CMV-Symptomkontrolle beobachteten Effekte entsprechen in Abhängigkeit des Schweregrades der Symptome §5 Absatz 7 der AM-NutzenV einer moderaten Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch die Verringerung nicht schwerwiegender Symptome, bzw. einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch die Abschwächung schwerwiegender Symptome und begründen einen **geringen Zusatznutzen** von Maribavir.

### ***Ausmaß des Zusatznutzen von Maribavir in der Endpunktkategorie Morbidität***

Die statistisch signifikanten Vorteile von Maribavir in dem Morbiditätsendpunkt CMV-Symptomkontrolle begründen einen **geringen Zusatznutzen** in der Endpunktkategorie Morbidität.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SHP620-303 anhand des SF-36v2 erfasst. Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Patienten im Maribavir-Arm in jenen Subskalen, die das körperliche und das geistige Wohlbefinden erfassen und legen einen holistisch positiven Effekt einer Behandlung mit Maribavir im Vergleich zu IAT nahe. Die Ergebnisse sind aufgrund geringer Rücklaufquoten in der Studie SHP620-303 jedoch mit Unsicherheit behaftet, sodass sie nicht zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

### **Sicherheit**

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir in der Nutzendimension Sicherheit erfolgt anhand von übergeordneten UE-Kategorien und zusätzlich auf SOC- und PT-Ebene sowie für die AESI-Kategorie (Zeit bis zum ersten AESI) und der einzelnen AESI-Klassen anhand von schweren unerwünschten Ereignissen und von Ereignissen mit direkter klinisch relevanter Konsequenz für die Betroffenen, wie z. B. des Abbruchs der anti-CMV-Behandlung.

### ***Übergeordnete UE-Kategorien***

Die Analysen zeigen statistisch signifikante Vorteile für Maribavir im Vergleich zu IAT in den UE-Kategorien Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte, Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE, welches zum Therapieabbruch führte und Zeit bis zum ersten schweren UE.

Die statistisch signifikanten Vorteile von Maribavir gegenüber IAT für die Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte, für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE, welches zum Therapieabbruch führte und für die Zeit bis zum ersten schweren UE entsprechen nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen und begründen somit einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

### ***Therapieabbrüche aufgrund von UE und SUE nach SOC und PT***

Zusätzlich zum statistisch signifikanten Vorteil für Maribavir in der Kategorie Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte und Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte, zeigen sich innerhalb der Kategorien auf SOC- und PT-Ebene ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für Maribavir im Vergleich zu IAT. Die statistisch signifikanten Einzelereignisse, die zum Therapieabbruch führten, stammen aus den bekannten Nebenwirkungsspektra für GCV / VGCV (Myelosuppression) und FOS und CDV (renale Toxizität). Nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV ergibt sich somit durch eine relevante Vermeidung schwerwiegender

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Maribavir

***Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT***

Für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Maribavir für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) und Neutropenie (PT). Beide Ereignisse sind dem Nebenwirkungsprofil von GCV / VGCV zuzuordnen. Aufgrund ihres Schweregrades und der Konsequenz des Eintretens auf den weiteren Behandlungsverlauf und die Prognose, sind die Ereignisse als klinisch hoch relevant einzustufen und entsprechen nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und begründen somit einen **erheblichen Zusatznutzen** von Maribavir.

***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)***

In der AESI-Kategorie Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse zeigt sich für schwere Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil für Maribavir. Für die AESI-Klasse Neutropenie zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Maribavir, sowohl für die Gesamtauswertung als auch für die schweren Ereignisse der AESI-Klasse. Der sich für die Neutropenie ergebende Zusatznutzen wird jedoch bereits für die schweren unerwünschten Ereignisse berücksichtigt. Der Vorteil in der AESI-Kategorie Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse begründet nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen einen **geringen Zusatznutzen**.

***Ausmaß des Zusatznutzens von Maribavir in der Endpunktkategorie Sicherheit***

Die Ergebnisse der Studie SHP620-303 zeigen insgesamt ein deutlich positives Sicherheitsprofil von Maribavir ohne behandlungslimitierende Toxizität oder systematisch auftretende schwere Nebenwirkungen.

In der Gesamtschau ergibt sich ein **erheblicher Zusatznutzen** für Maribavir in der Endpunktkategorie Sicherheit.

***Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir***

In der Gesamtschau ergibt sich für Maribavir aufgrund eines Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität und eines Anhaltspunktes für einen erheblichen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Sicherheit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Maribavir wird gemäß Fachinformation 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. Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.

Die Zielpopulation umfasst demnach alle erwachsenen Patienten mit einer refraktären CMV-Infektion und/oder -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) nach HSCT oder SOT.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Humanes CMV ist ein weitverbreitetes, Beta-Herpesvirus vom Typ 5. Eine CMV-Infektion ist bei gesunden, immunkompetenten Personen üblicherweise harmlos, kann allerdings bei immungeschwächten Personen schwerwiegende und sogar tödliche Folgen haben.

Nach einer SOT oder einer HSCT sind die Patienten einem erhöhten Risiko für eine CMV-Infektion oder -Erkrankung ausgesetzt, da sie mit immunsuppressiver Medikation behandelt werden bzw. das spezifische Immunsystem nach einer HSCT noch nicht vollständig rekonstituiert ist.

Auch wenn nicht zwangsläufig selbst symptomatisch, verschlechtert eine unkontrollierte CMV-Infektion die Prognose der Patienten nach HSCT oder SOT deutlich. Das Auftreten einer CMV-Infektion korreliert mit einer eingeschränkten Graft Funktion und einer höheren

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wahrscheinlichkeit für den Verlust des Transplantats. Darüber hinaus ist das Auftreten einer CMV-Infektion nach HSCT oder SOT mit einem erhöhten Risiko für eine opportunistische Infektion verbunden und wird mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert. CMV-Infektionen können zur CMV-Erkrankung führen, die als Sammelbegriff der verschiedenen klinischen oder symptomatischen Manifestationen der CMV-Infektion verstanden werden und mit einer erheblichen Morbidität und einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert sind. Das Vorliegen einer refraktären CMV-Infektion bzw. -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) kann diese Risiken deutlich verstärken, sodass für die Patienten im Anwendungsgebiet von einer ungünstigen Prognose auszugehen ist.

Gegenwärtig gibt es für eine refraktäre CMV-Infektion oder -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) nach HSCT oder SOT kein spezifisch zugelassenes Arzneimittel. Die derzeit in der klinischen Praxis eingesetzten, außerhalb der Zulassung verordneten, antiviralen Mittel sind überwiegend mit einer hohen Toxizität assoziiert, die die Patienten zusätzlich belastet und die Fortführung der antiviralen Therapie gefährdet. Die Behandlung dieser vulnerablen Patientengruppe stellt eine erhebliche Herausforderung im klinischen Alltag dar. Sowohl deutsche als auch internationale Leitlinien verweisen auf den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an zugelassenen Arzneimitteln in dieser Therapiesituation.

Daten aus der randomisierten und kontrollierten Zulassungsstudie SHP620-303 – der ersten RCT im Anwendungsgebiet – zeigen, dass Maribavir eine hohe antivirale Wirksamkeit mit einem guten Sicherheitsprofil kombiniert. Im Vergleich zu den bisher verwendeten antiviralen Mitteln greift Maribavir an unterschiedlichen Stellen in die Virusreplikation ein und unterbindet diese. Unter der Behandlung mit Maribavir wurden wenige therapielimitierende Nebenwirkungen beobachtet; im klaren Gegensatz zu den teils schweren Neutropenien und Nephrotoxizität, die im Kontrollarm der Zulassungsstudie beobachtet wurden und zu der deutlich höheren Rate an Behandlungsabbrüchen beitrugen.

Maribavir wird oral verabreicht. Die Behandlung ist folglich nicht an einen spezifischen Versorgungssektor gebunden und kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Die Patienten werden hierdurch im Gegensatz zu einer Verabreichung in Form einer Infusion zusätzlich entlastet und sind in einem ambulanten Behandlungsumfeld einem geringeren Infektionsrisiko ausgesetzt. Zudem könnte die orale Medikation im Gegensatz zur intravenösen Infusion Personalressourcen in Transplantationszentren schonen. Zusammen mit der guten Wirksamkeit erlaubt Maribavir daher eine sicherere Unterdrückung der Viruslast in dieser vulnerablen immunsupprimierten Patientenpopulation.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Refraktäre CMV-Infektion und/oder -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) nach HSCT oder SOT	88 - 131
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Refraktäre CMV-Infektion und/oder -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) nach HSCT oder SOT	Gesamte Zielpopulation	Beträchtlich	88 - 131
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Refraktäre CMV-Infektion und/oder -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) nach HSCT oder SOT	68.702,08	159,00 - 319,00	68.861,08 - 69.021,08
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz-bezeichnung			
Nicht zutreffend				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Maribavir sollte durch eine Ärztin oder einen Arzt eingeleitet werden, die oder der über Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten verfügt, die einer Transplantation solider Organe oder einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen wurden.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Maribavir beträgt 400 mg (zwei Tabletten mit je 200 mg) zweimal täglich, d. h. eine Tagesdosis von 800 mg für 8 Wochen. Je nach der klinischen Situation der einzelnen Patientin/des einzelnen Patienten kann eine Individualisierung der Behandlungsdauer erforderlich werden.

### *Gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit den starken Cytochrom-P450-3A(CYP3A)-Induktoren Rifampicin, Rifabutin oder Johanniskraut wird nicht empfohlen, da es zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Maribavir kommen kann.

Falls eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit anderen starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Efavirenz, Phenobarbital und Phenytoin) nicht vermieden werden kann, sollte die Maribavir -Dosis auf 1200 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der Fachinformation).

### Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit GCV oder VGCV (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### *Virologisches Versagen während der Behandlung und Wiederauftreten nach der Behandlung*

Während und nach der Behandlung mit Maribavir kann es zu virologischem Versagen kommen. Virologische Rückfälle während der Nachbehandlung traten in der Regel innerhalb von 4-8 Wochen nach Beendigung der Behandlung auf. Einige mit einer Maribavir-Resistenz assoziierten pUL97-Substitutionen führen zu einer Kreuzresistenz gegenüber GCV und VGCV. Bei Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen, ist die CMV-DNA-Konzentration zu überwachen und der Patient auf mögliche Resistenzmutationen zu untersuchen. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn Maribavir-Resistenzmutationen festgestellt werden.

### *CMV-Erkrankung mit ZNS-Beteiligung*

Es liegen keine Studien zu Maribavir bei Patientinnen und Patienten mit CMV-Infektion des Zentralnervensystems vor. Basierend auf präklinischen Daten wird für Maribavir eine niedrige ZNS-Penetration im Vergleich zu den Plasmawerten erwartet (siehe Abschnitte 5.2 und 5.3 der Fachinformation). Eine Wirksamkeit von Maribavir zur Behandlung von CMV-Infektionen des ZNS (z. B. Meningoenzephalitis) wird somit nicht erwartet.

### *Gleichzeitige Anwendung mit Immunsuppressiva*

Maribavir hat das Potenzial, die Konzentration von Immunsuppressiva zu erhöhen, die Cytochrom-P450 (CYP)3A/P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind (einschließlich Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus und Everolimus). Die Plasmakonzentration solcher Immunsuppressiva muss während der Behandlung mit Maribavir engmaschig überwacht werden, insbesondere nach Beginn und Absetzen der Behandlung mit Maribavir, und die Dosierung ist bei Bedarf anzupassen (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

### *Risiko von Nebenwirkungen oder verminderter therapeutischer Wirkung durch Arzneimittelwechselwirkungen*

Die gleichzeitige Anwendung von Maribavir und bestimmten anderen Arzneimitteln kann zu bekannten oder potenziell signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen führen. In einigen Fällen kann es zu folgenden Auswirkungen kommen:

- Mögliche klinisch signifikante Nebenwirkungen infolge stärkerer Exposition gegenüber gemeinsam angewendeten anderen Arzneimitteln
- Verminderte therapeutische Wirkung von Maribavir

Für eine detaillierte Beschreibung siehe Modul 3 des vorliegenden Dossiers oder die Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation.

## Nebenwirkungen

### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Angaben zu Nebenwirkungen wurden während der Behandlungsphase und der Follow-up-Phase der Phase-3-Studie bis Studienwoche 20 erhoben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die mittlere Exposition gegenüber Maribavir betrug 48,6 Tage (Standardabweichung [SD] 13,82 Tage) mit einer maximalen Behandlungsdauer von 60 Tagen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 % der Teilnehmenden in der Maribavir -Gruppe auftraten, waren: Geschmacksstörung (46 %), Übelkeit (21 %), Diarrhö (19 %), Erbrechen (14 %) und Ermüdung (12 %). Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Diarrhö (2 %) sowie Übelkeit, Gewichtsabnahme, Ermüdung, erhöhte Wirkstoffkonzentration des Immunsuppressivums und Erbrechen (alle bei > 1 %). Für eine detaillierte Beschreibung siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation

## Informationen zum Risk-Management-Plan

Im EU-Risk-Management-Plan (RMP) werden folgende Angaben zum Sicherheitsbedenken „Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgrund einer Erhöhung der Konzentration von Immunsuppressiva“ gemacht (Tabelle V.3 des RMP):

### *Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:*

Siehe die Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 der Packungsbeilage.

Die Verschreiber werden über das Potenzial von Maribavir informiert die Konzentration von Immunsuppressiva zu erhöhen. Den Verschreibern wird empfohlen die Konzentration der relevanten Immunsuppressiva (Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus und Cyclosporin) engmaschig zu überwachen, insbesondere nach Beginn und Absetzen der Behandlung mit Maribavir und die Dosierung bei Bedarf anzupassen.

### *Weitere Risikominimierungsaktivitäten:*

Keine

### *Routine Pharmakovigilanzaktivitäten, die über den Bericht unerwünschter Ereignisse und die Signal Detektion hinausgehen:*

Fragebogen über die Erhöhung der Konzentration von Immunsuppressiva (IDLI).

### *Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten:*

Klinische Studie SHP620-302.