

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Maribavir (Livtency®)

Takeda GmbH

Modul 4 A

Refraktäre CMV-Infektion und/oder -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) nach HSCT oder SOT

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.11.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	38
4.2.1 Fragestellung.....	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	39
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	71
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	72
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	91
4.3.1.3.1.1 Mortalität.....	94
4.3.1.3.1.2 Morbidität.....	97

4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	106
4.3.1.3.1.4	Sicherheit	112
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	161
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	164
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	164
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	164
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	164
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	165
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	165
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	165
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	168
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	168
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	168
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	168
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	169
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	170
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	170
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	171
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	171
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	171
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	171
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	172
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	174
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	175
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	176
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	178
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	178
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	187
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	188
4.3.2.3.3.1	Mortalität	188
4.3.2.3.3.2	Morbidität	190
4.3.2.3.3.3	Sicherheit	192
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	197
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	197
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	198
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	198
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	200
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	218
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	219

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	219
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	219
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	219
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	219
4.6	Referenzliste.....	221
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		227
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		234
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		238
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		241
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		247
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		268

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht	15
Tabelle 4-2: Endpunkte für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens aus der Studie SPH620-303	18
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie SHP620-303	19
Tabelle 4-4: Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile von Maribavir im Vergleich zu IAT	24
Tabelle 4-5: Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir	27
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht	40
Tabelle 4-7: Patientenrelevante Endpunkte für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir	50
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen, Zeitrahmen der Behandlung und Beobachtung in Bezug zur Transplantation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-18: Gründe für einen Wechsel in den Maribavir-Rescue-Arm	85
Tabelle 4-19: Patientenfluss und Behandlungs-/Beobachtungsdauer	88
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-21: Endpunkte für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens	90
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtüberleben	94

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-25: Operationalisierung von CMV-Infektionskontrolle.....	97
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CMV-Infektionskontrolle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-27: Ergebnisse für CMV-Infektionskontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-28: Operationalisierung von CMV-Symptomkontrolle	100
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CMV-Symptomkontrolle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-30: Ergebnisse für CMV-Symptomkontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-31: Operationalisierung von EQ-5D VAS	103
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-33: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-34: Operationalisierung von SF-36v2.....	106
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-37: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	112
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses der übergeordneten UE-Kategorien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und Preferred Terms (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten schweren UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-46: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	163
Tabelle 4-47: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	163
Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	165
Tabelle 4-49: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	166
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	166
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	167
Tabelle 4-52: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	167
Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	169
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	170
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	170
Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	170
Tabelle 4-57: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-58: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen im Anwendungsgebiet mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-59: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-60: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-61: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-62: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-63: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-64: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-65: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte ^a in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ...	188

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	189
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-69: Operationalisierung von CMV-Infektionskontrolle – weitere Untersuchungen.....	191
Tabelle 4-70: Ergebnisse für CMV-Infektionskontrolle aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	192
Tabelle 4-72: Expositionsdauer.....	194
Tabelle 4-73: Ergebnisse für UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-74: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (AESI).....	195
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Neutropenie	196
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie SHP620-303	201
Tabelle 4-77: Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile von Maribavir im Vergleich zu IAT	206
Tabelle 4-78: Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir	208
Tabelle 4-79: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	218
Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SHP620-303	248
Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHP620-303	269

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des Studiendesigns für Studie SHP620-303.....	17
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	70
Abbildung 4-3: Schematische Darstellung des Studiendesigns für Studie SHP620-303.....	84
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Gesamtüberleben).....	96
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE) (Tage).	117
Abbildung 4-6 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) (Tage).	117
Abbildung 4-7 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE), welches zum Therapieabbruch führte (Tage).....	118
Abbildung 4-8 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE), welches zum Therapieabbruch führte (Tage).	118
Abbildung 4-9 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten milden unerwünschten Ereignis (UE) (Tage).	119
Abbildung 4-10 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten moderaten unerwünschten Ereignis (UE) (Tage).....	119
Abbildung 4-11 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE) (Tage).....	120
Abbildung 4-12 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Tage).	127
Abbildung 4-13 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems (SOC).	128
Abbildung 4-14 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dysgeusie (PT).	128
Abbildung 4-15 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Geschmacksstörung (PT).	129
Abbildung 4-16 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kopfschmerzen (PT).	129
Abbildung 4-17 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fieber (PT).	130
Abbildung 4-18 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Immunsuppressivumspiegel erhöht (PT).	130
Abbildung 4-19 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypomagnesiämie (PT).....	131
Abbildung 4-20 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypokaliämie (PT).....	131

Abbildung 4-21 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC).....	132
Abbildung 4-22 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Neutropenie (PT).....	132
Abbildung 4-23 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC).....	133
Abbildung 4-24 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC).	133
Abbildung 4-25 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte (Tage).	144
Abbildung 4-26 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte (Tage).	150
Abbildung 4-27 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Tage).....	152
Abbildung 4-28 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von schweren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC).....	152
Abbildung 4-29 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von schwerer Neutropenie (PT).	153
Abbildung 4-30 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AESI) (Tage).	159
Abbildung 4-31 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Geschmacksstörung (Dysgeusie).	160
Abbildung 4-32 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Neutropenie	160
Abbildung 4-33 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Immunsuppressivumspiegel erhöht.....	161
Abbildung 4-34: Studie SHP620-303, Flow-Chart gemäß CONSORT.....	267

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(q)PCR	(Quantitative) Polymerase Kettenreaktion, (Quantitative) Polymerase Chain Reaction
AESI	Unerwünschtes Ereignis von Besonderem Interesse, Adverse Event of Special Interest
ALT	Serum Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl, absolute neutrophile count
AST	Serum Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BID	Zweimal täglich
BL	Baseline
CDV	Cidofovir
CMV	Cytomegalievirus auch Zytomegalievirus
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Studienbericht, Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
D / R	Spender / Empfänger, Donor / Recipient
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EAC	Endpoint Adjudication Committee
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur, European Medicines Agency
EU-CTR	EU-Clinical Trial Registry
FOS	Foscarnet
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCV	Ganciclovir
GVHD	Graft Versus Host Disease
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
i.v.	Intravenös
IAT	Investigator Assigned Treatment / Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes
ICTRP	International Clinical Trial Registry Platform
IE	Internationale Einheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IU	International Units
KI	Konfidenzintervall
LLOQ	Untere Quantifizierungsschwelle, Lower Limit of Quantification
LS	Least Squares
MBV	Maribavir
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertsdifferenz
NCI	National Cancer Institute
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q	Quantil
QoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relative Risk
SAP	Statistischer Analyseplan, Statistical Analysis Plan
SCr	Serumkreatinin, Serum Creatinin
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler, Standard Error
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SOT	Solid Organ Transplantation/ Transplantation solider Organe
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analog Scale
VerfO	Verfahrensordnung
VGCV	Valganciclovir
WHO	World Health Organization
Wk	Week

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das vorliegende Dossier beschreibt das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Maribavir (Livtency[®]), unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise, im zugelassenen Anwendungsgebiet: 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 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. (1).

Maribavir wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen (2-5). Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie quantifiziert (6, 7).

Datenquellen

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten kontrollierten Phase 3 Zulassungsstudie SHP620-303 (8, 9). Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche über die Suchoberfläche Ovid[®] in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Diese wurde durch eine umfassende Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und -datenbanken (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, www.who.int/ictrp, <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arsneimittel/arsneimittel-recherchieren/>, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie auf der Website des G-BA ergänzt, um weitere Studien zu identifizieren. Dabei wurden keine weiteren relevanten RCTs gefunden. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Ergebnisse der Suchen sind in den entsprechenden Dossierabschnitten beschrieben (Abschnitte 4.2.3 und 4.3.1, Anhang 4-A bis Anhang 4-D).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit 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, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben. (E1)	Abweichende Patientenpopulation (A1)	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (1)
2 Intervention	Behandlung mit Maribavir 400 mg zweimal täglich oral (E2)	Abweichende Intervention (A2)	Behandlungsschema des zu bewertenden Arzneimittels im vorliegenden Anwendungsgebiet (1)
3 Vergleichstherapie	Nicht zutreffend (Orphan Drug) (E3)	Nicht zutreffend (A3)	Nicht zutreffend (7)
4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit. (E4)	Kein patientenrelevanter Endpunkt (A4)	Anforderungen gemäß AM-NutzenV und IQWiG-Methodenpapier (7, 10)
5 Studientyp	RCT (E5)	Keine RCT (A5)	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe G-BA VerfO, 5. Kapitel § 5 Abs. 3 (6)
6 Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht auf andere Weise eingeschränkt. (E6)	Studiendauer nicht ausreichend, um valide Daten zu erheben. (A6)	Die Studiendauer muss ausreichend sein, um mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt erheben zu können.
7 Publikationstyp ^a	Dokument (Vollpublikation in einem wissenschaftlichen Journal, Registereintrag, Studienbericht, o. ä.) entspricht den CONSORT-	Keine entsprechenden Dokumente (A7)	Anforderung gemäß VerfO des G-BA (6)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
	Kriterien und enthält dossierrelevante Primärdaten. (E7)		
8	Sprache	Dokument liegt in deutscher oder englischer Sprache vor. (E8)	Andere Sprache (A8)
<p>a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen und stattdessen in der Studienregistersuche berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>			

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie SHP620-303 erfolgte in zwei Schritten und wurde basierend auf den für die Fragestellung relevanten Studiencharakteristika durchgeführt (siehe Anhang 4-F).

In einem ersten Schritt wurden die Verzerrungsaspekte der Studie SHP620-303 auf Studienebene untersucht. Folgende endpunktübergreifende Kriterien wurden hierbei beurteilt: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wurde entweder als „niedrig“ oder als „hoch“ eingestuft. Eine Einteilung als „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich war und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorlagen.

Anschließend wurde im zweiten Schritt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beurteilt. Diese Bewertung wurde für jeden Endpunkt separat durchgeführt und enthielt folgende Kriterien: Verblindung der Endpunkterheber, adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vorlagen.

Die Beschreibung der Studie SHP620-303 erfolgte gemäß dem vom G-BA vorgegebenen Consolidated Standards of reporting trials-(CONSORT)-Statement 2010 (siehe Anhang 4-E, Tabelle 4-80) (11).

Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens

Studiendesign

Die Studie SHP620-303 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Parallelgruppen-Studie der Phase 3 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Maribavir bei Patienten ab 12 Jahren 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) (Tabelle 4-13). Die Dosierung der IAT erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes entsprechend klinischer Praxis. Eine Kombination von zwei anti-CMV-Therapien (außer Cidofovir mit Foscarnet) war möglich, sofern der Patient zum Zeitpunkt der Studieneinschreibung bereits zwei verschiedene Therapien erhalten hat und diese als IAT fortgeführt wurden oder sofern die Kombinationstherapie zum Zeitpunkt der Randomisierung initiiert wurde. Eine Anpassung der Dosierung (Reduktion oder Erhöhung) war im IAT-Arm aus Gründen der Wirksamkeit oder Sicherheit erlaubt. Zudem war ein Wechsel zwischen Ganciclovir und Valganciclovir erlaubt. Die Studie wurde in 94 Zentren in Nordamerika, Europa und Asien durchgeführt.

Die Patienten in der Interventionsgruppe wurden für 8 Wochen mit Maribavir 400 mg zweimal täglich (BID), perorale Applikation, behandelt. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten die jeweilige Anti-CMV-Therapie nach Maßgabe des Arztes für 8 Wochen. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 12 Wochen. Nach 3 Wochen konnten Patienten der Kontrollgruppe in den Maribavir Rescue-Arm wechseln und erhielten entsprechend 400 mg Maribavir BID für bis zu 8 Wochen. Eine schematische Darstellung des Studiendesigns findet sich in Abbildung 4-1, eine detailliertere Beschreibung in Abschnitt 4.3.1.2.1.

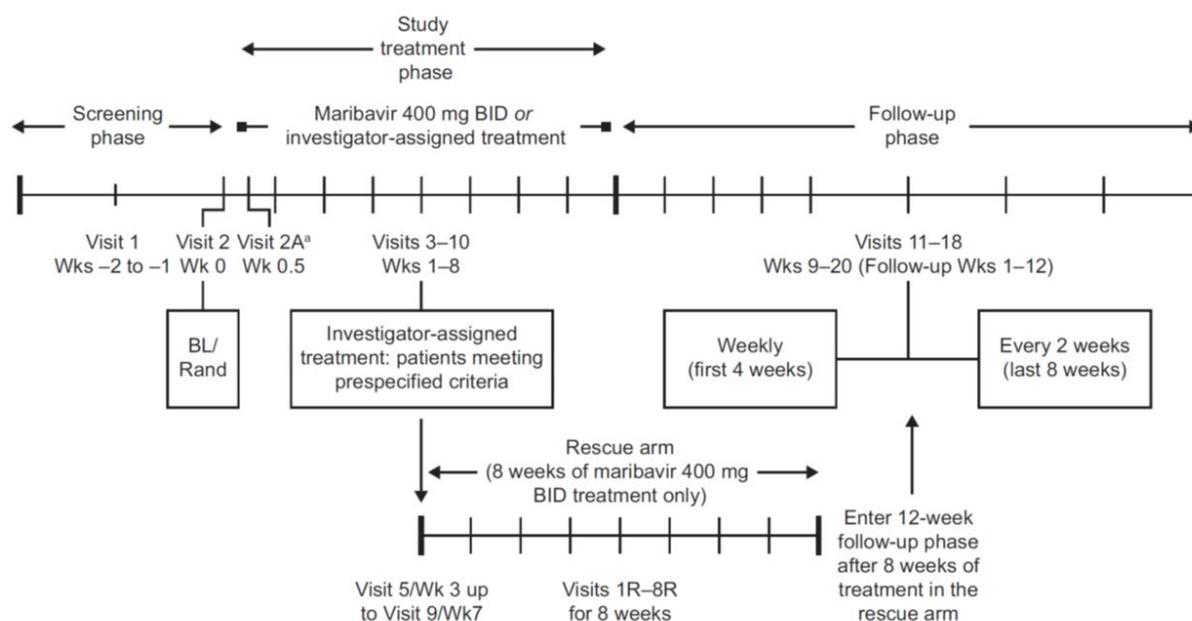


Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des Studiendesigns für Studie SHP620-303

Endpunkte für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir

Die für die Bewertung des Ausmaßes Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie SHP620-303 aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Endpunkte für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens aus der Studie SPH620-303

Mortalität
Gesamtüberleben
Morbidität
CMV-Infektionskontrolle
CMV-Symptomkontrolle
EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
SF-36v2
Sicherheit
Zeit bis zum ersten UE: Gesamtrate sowie nach SOC und PT
Zeit bis zum ersten SUE: Gesamtrate sowie nach SOC und PT
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Gesamtrate sowie nach SOC und PT
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von SUE: Gesamtrate sowie nach SOC und PT
Zeit bis zum ersten schweren UE: Gesamtrate sowie nach SOC und PT
Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE von besonderem Interesse (AESI): Gesamtrate sowie für alle Klassen Gesamtrate und mit schwerer Ausprägung ^a
Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE von besonderem Interesse (AESI)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
a: AESI-Klasse bezeichnet einzelne AESI (z. B. Neutropenie, Dysgeusie)

Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung der vorliegenden Indikation wurde das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Maribavir auf Grundlage der multizentrischen parallelen randomisierten offenen Phase 3 Studie SHP620-303 der Evidenzstufe Ib bestimmt. Die Aussagekraft wurde auf Studien- und Endpunktebene bewertet.

Studienebene

Der hohen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität unter Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin stehen das darreichungsbedingte offene Studiendesign, die notwendige Operationalisierung einiger Wirksamkeitsendpunkte unter Einschluss des Studienabbruchs sowie die ethisch begründete Möglichkeit für Patienten des

Kontrollarms, nach drei Wochen in den Rescue-Arm mit der Studienmedikation zu wechseln, gegenüber.

Aus den Kriterien für den Wechsel in den Rescue-Arm wird ersichtlich, dass insbesondere hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte durch den Wechsel keine Verzerrung zu erwarten ist. Für die Endpunkte zur Lebensqualität oder Sicherheit ist ebenfalls von einem geringen bis mittleren Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Möglichkeit zum Wechsel lediglich die Situation in der zu erwartenden Versorgungsrealität widerspiegelt und der Wechsel nicht willkürlich, sondern nach objektiven klinischen und vorab definierten Kriterien erfolgt.

Insgesamt ist deshalb von einer mittleren bis hohen Ergebnissicherheit auf Studienebene auszugehen.

Endpunktebene

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte der Studie SHP620-303 erlauben eine valide Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation. Bei den herangezogenen Wirksamkeitsendpunkten Gesamtüberleben, CMV-Infektionskontrolle und CMV-Symptomkontrolle handelt es sich um objektiv erhobene Parameter, die auf laboratorischer und klinischer Diagnostik beruhen. Die Erhebung der Sicherheitsendpunkte erfolgte nach anerkannten internationalen Standards; sie sind deshalb hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Validität ebenfalls für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet. Insgesamt ergeben sich für die Endpunkte zur Erfassung der Lebensqualität sowie in der Endpunktkategorie Morbidität für den Endpunkt CMV-Symptomkontrolle Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Für alle anderen Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Ergebnisse

Eine Zusammenstellung der wichtigsten Ergebnisse der Studie SHP620-303 findet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: 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
Mortalität			
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	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Maribavir vs. IAT Ereignisse, n (%)	Maribavir vs. IAT Effektschätzer (95 %- KI) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Anhaltspunkt
Morbidität			
CMV-Infektionskontrolle, Woche 8	MBV: 131 (55,7) IAT: 28 (23,9)	RR: 2,373 (1,687; 3,338) < 0,001	- ¹
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	- ¹
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	- ¹
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	- ¹
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)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität²			
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)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Maribavir vs. IAT Ereignisse, n (%)	Maribavir vs. IAT Effektschätzer (95 %- KI) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Anhaltspunkt
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)	
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)	- ²
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)	- ²
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)	
Sicherheit			
Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Maribavir			
Übergeordnete UE-Kategorien			
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
Zeit bis zum ersten UE (SOC/PT)			
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	

Endpunkt	Maribavir vs. IAT Ereignisse, n (%)	Maribavir vs. IAT Effektschätzer (95 %- KI) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Anhaltspunkt
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	
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	
Zeit bis zum ersten UE (SOC/PT), welches zum Therapieabbruch führte³			
Untersuchungen (SOC)	MBV: 1 (0,4) IAT: 3 (2,6)	HR: 0,1 (0,0; 1,2) 0,033	Nicht quantifizierbar ³
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 ³
Leukopenie (PT)	MBV: 0 IAT: 3 (2,6)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,011	Nicht quantifizierbar ³
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 ³
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 ³
Nierenfunktionsbeeinträchtigung (PT)	MBV: 0 IAT: 2 (1,7)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,020	Nicht quantifizierbar ³

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Maribavir vs. IAT Ereignisse, n (%)	Maribavir vs. IAT Effektschätzer (95 %- KI) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Anhaltspunkt
Zeit bis zum ersten SUE (SOC/PT), welches zum Therapieabbruch führte³			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	MBV: 0 IAT: 2 (1,7)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,041	Nicht quantifizierbar ³
Neutropenie (PT)	MBV: 0 IAT: 2 (1,7)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,041	Nicht quantifizierbar ³
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	MBV: 0 IAT: 5 (4,3)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) < 0,001	Nicht quantifizierbar ³
Akute Nierenschädigung (PT)	MBV: 0 IAT: 4 (3,4)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,003	Nicht quantifizierbar ³
Zeit bis zum ersten schweren UE (SOC/PT)			
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
Zeit bis zum ersten AESI (UE von besonderem Interesse)⁴			
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
Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Maribavir			
Übergeordnete UE-Kategorien			
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE)	MBV: 228 (97,4) IAT: 106 (91,4)	HR: 1,3 (1,0; 1,6) 0,021	
Zeit bis zum ersten UE (SOC/PT)			
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	

Endpunkt	Maribavir vs. IAT Ereignisse, n (%)	Maribavir vs. IAT Effektschätzer (95 %- KI) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Anhaltspunkt
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	
Zeit bis zum ersten AESI (UE von besonderem Interesse)⁴			
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 <70% werden die Ergebnisse nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>3: Bei Ereignisraten <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>			

Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile von Maribavir im Vergleich zu IAT

Eine Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile von Maribavir im Vergleich zur IAT ist in Tabelle 4-4 präsentiert.

Tabelle 4-4: Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile von Maribavir im Vergleich zu IAT

Positive Effekte Maribavir vs. IAT		Negative Effekte Maribavir vs. IAT	
Endpunkt	Ausprägung (Ausmaß)	Endpunkt	Ausprägung (Ausmaß)
Klinisch relevante Endpunkte			
CMV-Symptomkontrolle	Schwerwiegend (Gering)	-	-
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE), welches zum Therapieabbruch führte	Gesamt (Beträchtlich)		

Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE), welches zum Therapieabbruch führte	Schwerwiegend (Beträchtlich)		
Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE)	Schwer (Beträchtlich)		
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AESI) - Schwer	Schwer (Gering)		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE / SUE Therapieabbruch; schwere UE) PT / AESI: Anämie (UE Therapieabbruch); Leukopenie (UE mit Therapieabbruch); Neutropenie (UE / SUE Therapieabbruch, schwere UE, AESI); Thrombozytopenie (UE Therapieabbruch)	Gesamt bis schwer bzw. schwerwiegend (Erheblich bis nicht quantifizierbar)		
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UE / SUE Therapieabbruch) PT: Akute Nierenschädigung (UE / SUE Therapieabbruch); Nierenversagen (UE Therapieabbruch); Nierenfunktionsbeeinträchtigung (UE Therapieabbruch)	Gesamt bis schwerwiegend (Beträchtlich bis nicht quantifizierbar)		
Endpunkte ohne klinische Relevanz¹			
Verschiedene PT: Kopfschmerzen (UE); Fieber (UE); Hypomagnesiämie (UE); Hypokaliämie (UE)	Gesamt (Beträchtlich bis gering)	Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE)	Gesamt (Gering)
		Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AESI)	Gesamt (Gering)
		SOC: Erkrankungen des Nervensystems (UE) PT / AESI: Dysgeusie (UE, AESI); Geschmacksstörung (UE)	Gesamt (Gering)
		PT / AESI: Immunsuppressivumspiegel erhöht (UE, AESI)	Gesamt (Gering)
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.			

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Maribavir in der vorliegenden Indikation auf Basis der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) §2 Absatz 3 und §5 Absatz 7 (7) ist in Tabelle 4-5 zusammenfassend dargestellt und wird im Anschluss beschrieben.

Tabelle 4-5: Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir

Endpunkt	Maribavir vs. IAT Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Anhaltspunkt
Morbidität		
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
Gesamtbewertung Morbidität		Gering
Sicherheit		
UE-Kategorien, AESI-Kategorie		
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
Einzelereignisse: SOC / PT / AESI-Klassen		
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 4-4) 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 4-4) Bei Therapieabbruch aufgrund UE / SUE	PT, SUE Therapieabbruch: HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,003	Beträchtlich
Gesamtbewertung Sicherheit		Erheblich
Gesamtschau		
Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir		Beträchtlich

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 (HR [95 %-KI], p: 1,14 [0,549; 2,357], p=0,647). 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 (RR [95 %-KI], p: Woche 8: 2,373 [1,687; 3,338], p<0,001; Woche 8 bis einschließlich Woche 12: 2,332 [1,306; 4,164], p=0,002; Woche 8 bis einschließlich Woche 16: 1,932 [1,068; 3,494], p=0,022; Woche 8 bis einschließlich Woche 20: 2,054 [1,109; 3,805], p=0,016).

Eine Kontrolle der CMV-Infektion gilt als Indikator einer erfolgreichen antiviralen Behandlung (12). Auch wenn nicht zwangsläufig selbst symptomatisch, verschlechtert eine unkontrollierte CMV-Infektion die Prognose der Patienten nach HSCT oder SOT deutlich (13-16). Eine CMV-Infektion korreliert mit einer eingeschränkten Graft-Funktion (17), einer höheren Wahrscheinlichkeit für den Verlust des Transplantats (18), einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen (19, 20) und einer höheren Sterblichkeit (20-24). Bei einer unzureichenden medikamentösen Kontrolle der CMV-Infektion ist eine Dosisanpassung oder ein Therapiewechsel in Betracht zu ziehen.

Eine unkontrollierte CMV-Infektion ist mit der Gefahr einer klinisch relevanten und im Kontext einer Transplantation potenziell lebensbedrohlichen CMV-Erkrankung verbunden (12), wobei eine höhere CMV-Viruslast mit einem vermehrten Auftreten einer CMV-Erkrankung in Verbindung gebracht wird (22, 23, 25-27). Eine CMV-Erkrankung ist bei Empfängern einer HSCT oder SOT mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (16, 28-30).

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 (7) 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 asymptotische 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 (RR [95 %-KI], p: Woche 8 bis einschließlich Woche 16: 1,103 [1,002; 1,213], p=0,025; Woche 8 bis einschließlich Woche 20: 1,097 [0,997; 1,207], p=0,036).

Das Auftreten, Verhindern oder die Verbesserung einer CMV-Erkrankung sind grundsätzlich als patientenrelevante Endpunkte anzusehen (12). Eine CMV-Organerkrankung bzw. ein für SOT Patienten erfasstes CMV-Syndrom kann das Ergebnis einer HSCT oder SOT erheblich beeinträchtigen und im ungünstigsten Fall zum Tod der Betroffenen führen (16-18, 28-31).

Die für den Endpunkt CMV-Symptomkontrolle beobachteten Effekte entsprechen in Abhängigkeit des Schweregrades der Symptome §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) 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.

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS ist ein explorativer Endpunkt der Studie SHP620-303. Die EQ-5D VAS ist ein Teil des EQ-5D, der aus einem standardisierten Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und einer senkrechten visuellen Analogskala (VAS) zur Beurteilung des Gesundheitszustands von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) besteht (32). Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 8, Ende der Behandlungsphase, und Woche 20, Ende der Nachbeobachtung, herangezogen.

Zu Woche 8 und Woche 20 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet (LS MW-Differenz [95 %-KI], p: Woche 8: 0,72 [-4,78; 6,22], p=0,7973; Woche 20: -2,56 [-8,24; 3,09], p=0,3740). Der Endpunkt EQ-5D VAS wird daher nicht für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Ausmaß des Zusatznutzens 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. Der SF-36v2 besteht aus 36 Fragen und ist ein multidimensionales Messinstrument für den selbsteingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand bzw. die gesundheitsbezogene

Lebensqualität. Er beinhaltet Skalen, die acht Dimensionen von Gesundheit abbilden: 1. Körperliche Funktionsfähigkeit; 2. Körperliche Rollenfunktion; 3. Körperliche Schmerzen; 4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; 5. Vitalität; 6. Soziale Funktionsfähigkeit; 7. Emotionale Rollenfunktion; 8. Physisches Wohlbefinden, zusätzlich werden zwei Komponentenscores – der Physische Komponentenscore und der Psychische Komponentenscore – ausgewertet (33-35). Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 8, Ende der Behandlungsphase, und Woche 20, Ende der Nachbeobachtung, herangezogen.

Zu Woche 8 wurden signifikante Vorteile für Maribavir in den Subskalen Rollen-Funktion (LS MW-Differenz [95 %-KI], p: 2,96 [0,28; 5,64], p=0,0306), Körperlicher Schmerz (LS MW-Differenz [95 %-KI], p: 3,77 [0,88; 6,65], p=0,0106), Vitalität (LS MW-Differenz [95 %-KI], p: 4,46 [1,88; 7,05], p=0,0007), Mentale Gesundheit (LS MW-Differenz [95 %-KI], p: 4,33 [1,83; 6,83], p=0,0007) und Mentaler Komponentenscore (LS MW-Differenz [95 %-KI], p: 2,75 [0,23; 5,28], p=0,0328) beobachtet.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Patienten im Maribavir-Arm der Studie SHP620-303 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. Dementsprechend werden UE-Kategorien und Einzelereignisse auf SOC- und PT-Ebene sowie AESI-Klassen ohne Differenzierung nach Schweregrad, bzw. Berücksichtigung direkter Konsequenzen ihres Auftretens (z. B. Therapieabbrüche), trotz statistisch signifikanter Unterschiede nicht zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (siehe Endpunkte ohne klinische Relevanz in Tabelle 4-4). Eine vollständige Auflistung von allen UE-Kategorien und Einzelereignissen mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen findet sich in Tabelle 4-3.

Übergeordnete UE-Kategorien

Entsprechend der Modulvorgaben werden die UE-Kategorien Zeit bis zum ersten UE, Zeit bis zum ersten SUE, Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte sowie UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) dargestellt. Zusätzlich werden die SUE, die zum Therapieabbruch führten, präsentiert. Die Analysen zeigen statistisch signifikante Unterschiede für Maribavir im Vergleich zu IAT, jeweils zum Vorteil von Maribavir, in den UE-Kategorien:

- Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte (HR [95 %-KI], p: 0,3 [0,2; 0,5], p<0,001)
- Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte (HR [95 %-KI], p: 0,4 [0,2; 0,8], p=0,012)
- Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (HR [95 %-KI], p: 0,3 [0,2; 0,5], p<0,001)

Für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Maribavir im Vergleich zu IAT:

- Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (HR [95 %-KI], p: 1,3 [1,0; 1,6], p=0,021)

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Es zeigen sich signifikante Vorteile für Maribavir für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE und SUE. Ein unerwünschtes Ereignis welches einen Abbruch der antiviralen Behandlung im Kontext einer CMV-Infektion oder -Erkrankung nach einer HSCT oder SOT erfordert, ist aufgrund seiner Schwere und Auswirkung auf die Therapie direkt patientenrelevant. Dies gilt insbesondere für die vorliegende Indikation refraktärer Patienten (mit oder ohne Resistenz), für die das Auftreten eines solchen Ereignisses von besonderer Bedeutung ist: ein Abbruch der CMV-Therapie in einer refraktären Behandlungssituation (mit oder ohne Resistenz) bedeutet das Scheitern der gegenwärtigen antiviralen Behandlung und birgt die Gefahr, in eine Situation unkontrollierter CMV-Aktivität zu geraten. Bei einigen Patienten ist in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation ein Wechsel der Anti-CMV-Therapie aufgrund der hohen Toxizität der verfügbaren anti-CMV Medikamente oder des Versagens aller zur Verfügung stehenden Substanzklassen nicht mehr möglich. Sollte ein Wechsel der Anti-CMV-Therapie nicht oder nur eingeschränkt, z. B. mit einer niedrigen Dosierung, möglich sein, so ist eine klinisch relevante Verschlechterung der Kontrolle der CMV-Infektion oder -Erkrankung eine mögliche Folge. Eine unkontrollierte CMV-Infektion oder -Erkrankung ist mit einer schlechteren Prognose für die Betroffenen und die Transplantation als Ganzem verbunden (16-18, 22, 23, 25-31).

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

Schwere unerwünschte Ereignisse

Weiterhin zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Maribavir in der UE-Kategorie Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis. Schwere unerwünschte Ereignisse sind in der Studie SHP620-303 als unerwünschte Ereignisse definiert, die die normalen Tätigkeiten des täglichen Lebens unterbrechen, den klinischen Status signifikant beeinflussen oder

intensivmedizinische Behandlung erfordern. Das Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses ist direkt patientenrelevant.

Der statistisch signifikante Vorteil von Maribavir im Vergleich zu IAT für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis entspricht nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen und begründen somit einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Ereignisse

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Maribavir im Vergleich zu IAT in der UE-Kategorie Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Dieser Nachteil ist jedoch von fraglicher klinischer Relevanz, was sich zum einen im unteren Konfidenzlimit des Relativen Risikos von 1,0 widerspiegelt und zum anderen in der Operationalisierung des Endpunktes begründet ist, der sämtliche unerwünschte Ereignisse ohne Differenzierung nach Schweregrad oder Konsequenz der einzelnen Ereignisse betrachtet. Es handelt sich überwiegend um milde oder moderate Ereignisse ohne Einfluss auf den klinischen Verlauf. Dies wird durch die Analysen der nach Schweregrad differenzierten unerwünschten Ereignisse deutlich, die einen statistisch signifikanten Vorteil für Maribavir hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse einerseits und numerische Nachteile ohne statistisch signifikante Unterschiede für milde und moderate unerwünschte Ereignisse andererseits zeigen, siehe Tabelle 4-39. Weiterhin ist ein Unterschied von etwa 6 % bei Gesamtraten von 97,4 % der Patienten im Maribavir-Arm und 91,4 % der Patienten im IAT-Arm als vernachlässigbar einzustufen. Aus diesem Grund wird der Endpunkt nicht zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE und SUE nach SOC und PT

Zusätzlich zum statistisch signifikanten Vorteil für Maribavir in der Kategorie Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte, zeigen sich innerhalb der Kategorie auf SOC- und PT-Ebene ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für Maribavir im Vergleich zu IAT. Statistisch signifikante Vorteile für Maribavir finden sich für Untersuchungen (SOC) (HR [95 %-KI], p: 0,1 [0,0; 1,2], p=0,033), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p<0,001), Anämie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p=0,026), Leukopenie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p=0,011), Neutropenie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p<0,001), Thrombozytopenie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p<0,001), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p<0,001), Akute Nierenschädigung (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p<0,001), Nierenversagen (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p=0,034) und Nierenfunktionsbeeinträchtigung (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p=0,020). Die statistisch signifikanten Einzelereignisse aus der Kategorie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, stammen aus den bekannten Nebenwirkungsspektra für Ganciclovir / Valganciclovir (Myelosuppression) und Foscarnet und Cidofovir (renale Toxizität). Die treibenden Einzelereignisse für den statistisch

signifikanten Vorteil von Maribavir innerhalb der Kategorie sind die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit 0 Ereignissen im Maribavir-Arm im Vergleich zu 13 Ereignissen (11,2 % der Patienten) im IAT-Arm, der PT Neutropenie mit 0 Ereignissen im Maribavir-Arm im Vergleich zu 11 Ereignissen (9,5 % der Patienten) im IAT-Arm, die SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege mit 0 Ereignissen im Maribavir-Arm und 11 Ereignissen (9,5 % der Patienten) und der PT akute Nierenschädigung mit 0 Ereignissen im Maribavir-Arm und 6 Ereignissen (5,2 % der Patienten) im IAT-Arm. Daraus leitet sich sowohl für die mit Ganciclovir / Valganciclovir assoziierten Nebenwirkungen aus dem Bereich der Myelosuppression als auch für die mit Foscarnet und Cidofovir assoziierten Nebenwirkungen aus dem Bereich der renalen Toxizität nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) durch eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Maribavir ab.

Innerhalb der Kategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigen sich auf SOC- und PT-Ebene ebenfalls ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für Maribavir im Vergleich zu IAT. Statistisch signifikante Vorteile für Maribavir finden sich für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p=0,041), Neutropenie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p=0,041), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p<0,001) und Akute Nierenschädigung (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p=0,003). Wie für die unerwünschten Ereignisse die zum Therapieabbruch führten, stammen auch die statistisch signifikant unterschiedlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse die zum Therapieabbruch führten aus den bekannten Nebenwirkungsspektra für Ganciclovir / Valganciclovir (Myelosuppression) und Foscarnet und Cidofovir (renale Toxizität). Die treibenden Einzelereignisse für den statistisch signifikanten Vorteil von Maribavir innerhalb der Kategorie sind die SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege mit 0 Ereignissen im Maribavir -Arm im Vergleich zu 5 Ereignissen (4,3 % der Patienten) im IAT-Arm und der PT akute Nierenschädigung mit 0 Ereignissen im Maribavir-Arm im Vergleich zu 4 Ereignissen (3,4 % der Patienten) im IAT-Arm. Nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) ist somit durch eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Maribavir abzuleiten.

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) (HR [95 %-KI], p: 0,3 [0,2; 0,6], p<0,001) und Neutropenie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,1 [0,0; 0,4], p<0,001).

Beide Ereignisse sind dem Nebenwirkungsprofil von Ganciclovir / Valganciclovir 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 (7) einer weitgehenden

Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und begründen somit einen **erheblichen Zusatznutzen** von Maribavir.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für unerwünschte Ereignisse wurden auf SOC und PT Ebene signifikante Vorteile für Maribavir für Kopfschmerzen (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,5 [0,2; 1,0], p=0,034), Fieber (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,5 [0,3; 1,0], p=0,042), Hypomagnesiämie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,4 [0,1; 0,9], p=0,018), Hypokaliämie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,3 [0,1; 0,8], p=0,012), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) (HR [95 %-KI], p: 0,6 [0,4; 0,9], p=0,006), Neutropenie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,3 [0,2; 0,6], p<0,001) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (HR [95 %-KI], p: 0,5 [0,3; 0,8], p=0,002) beobachtet. Signifikante Nachteile für Maribavir wurden für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) (HR [95 %-KI], p: 2,5 [1,7; 3,7], p<0,001), Dysgeusie (PT) (HR [95 %-KI], p: 12,5 [4,6; 34,1], p<0,001), Geschmacksstörung (PT) (HR [95 %-KI], p: 10,5 [1,4; 78,2], p=0,004), Immunsuppressivumspiegel erhöht (PT) (HR [95 %-KI], p: 9,8 [1,3; 72,5], p=0,006) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) (HR [95 %-KI], p: 2,2 [1,1; 4,7], p=0,032) gefunden, siehe Tabelle 4-3.

Die statistisch signifikanten Vorteile für Maribavir in den PTs Hypomagnesiämie, Hypokaliämie sowie dem SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege lassen sich den bekannten Toxizitätsprofilen von Foscarnet und Cidofovir zuordnen (36, 37) und werden als direkte Folge der Behandlung von Patienten im IAT-Arm mit diesen Substanzen interpretiert.

Die statistisch signifikanten Vorteile für Maribavir in dem PT Neutropenie und dem SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sind den Toxizitätsprofilen von Ganciclovir und Valganciclovir zuzuordnen (38, 39) und werden ebenfalls als direkte Folge der Behandlung von Patienten im IAT-Arm mit diesen Substanzen interpretiert.

Myelo- und renale Toxizitäten sind im vorliegenden Anwendungsgebiet von hoher Bedeutung, da die Myelotoxizität für HSCT Empfänger und die renale Toxizität für Empfänger einer Nierentransplantation – dem am häufigsten transplantierten Organ – besonders vulnerable Bereiche betreffen. Beide Nebenwirkungsgruppen sind darüber hinaus ursächlich für Therapieabbrüche.

Aufgrund der fehlenden Differenzierung nach Schweregrad, bzw. Berücksichtigung direkter Konsequenzen des Auftretens der unerwünschten Ereignisse, wie z. B. eines Abbruchs der Anti-CMV Behandlung, wird kein Ausmaß des Zusatznutzens oder Schadens anhand von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT abgeleitet

Die statistisch signifikanten Nachteile von Maribavir in Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Dysgeusie (PT), Geschmacksstörung (PT) und Immunsuppressivumspiegel erhöht (PT) sind zwei bekannten Nebenwirkungen von Maribavir zuzuschreiben. Einer Geschmacksstörung und einer Inhibition des Abbaus von Immunsuppressiva, die Cytochrom-P450 (CYP)3A/P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind (einschließlich Tacrolimus, Cyclosporin,

Sirolimus und Everolimus), was zu einem Anstieg des Talspiegels bei gleichzeitiger Anwendung von Maribavir führen kann (1, 9).

Dysgeusie ist in der Studie SHP620-303 das häufigste unerwünschte Ereignis im Maribavir-Arm. Die Ereignisse waren meist von milder oder moderater Intensität und haben sich meist im Laufe der Behandlung oder im Median 7 Tage nach Behandlungsende zurückgebildet (Spanne: 2 bis 15 Tage nach Ende der Behandlung). Die Dysgeusie führte nur bei 2 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung. Es handelt sich bei der durch Maribavir verursachten Geschmacksstörung also um ein grundsätzlich tolerables Ereignis, ohne behandlungseinschränkenden Effekt (9).

Aus einer klinischen Pharmakokinetik Studie ist bekannt, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und Maribavir der Abbau von Tacrolimus reduziert und verlangsamt wird, was zu einem Anstieg der in vivo Tacrolimus-Exposition führt (40). In der Studie SHP620-303 zeigten 9,0 % der Patienten des Maribavir-Arms im Vergleich zu 0,9 % der Patienten des IAT-Arms einen Anstieg der Konzentration immunsuppressiver Substanzen. Diesem Effekt wird gemäß Risk Management Plan durch eine Überwachung der Konzentration immunsuppressiver Substanzen und der Möglichkeit einer Dosisanpassung begegnet (1, 9, 41).

Aufgrund der fehlenden Auswertung des Schweregrades bei unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT, bzw. der milden bis moderaten Intensität, sowie keiner klinisch relevanten Konsequenz der Maribavir-spezifischen Nebenwirkungen Dysgeusie und Immunsuppressivumspiegel erhöht wird kein Ausmaß des Zusatznutzens oder Schadens abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Für die im Rahmen der Studie SHP620-303 definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden statistisch signifikante Unterschiede beobachtet, sowohl zum Vorteil als auch zum Nachteil von Maribavir.

In der AESI-Kategorie Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse wurde für schwere Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil für Maribavir beobachtet (HR [95 %-KI], p: 0,6 [0,3; 1,0], p=0,049). Für die AESI-Klasse Neutropenie wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Maribavir ermittelt, sowohl für die Gesamtauswertung als auch für die schweren Ereignisse der AESI-Klasse (Gesamt: HR [95 %-KI], p: 0,3 [0,2; 0,5], p<0,001; schwer: HR [95 %-KI], p: 0,1 [0,0; 0,3], p<0,001).

Der statistisch signifikante Vorteil von Maribavir in der AESI-Klasse schwere Neutropenie begründet nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) durch eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen einen erheblichen Zusatznutzen, wurde jedoch bereits im Rahmen der Betrachtung der 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 (7) durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen einen **geringen Zusatznutzen**.

Für die AESI-Klassen Geschmacksstörung (Dysgeusie) (HR [95 %-KI], p: 13,3 [5,4; 32,6], p<0,001) und Immunsuppressivumspiegel erhöht (HR [95 %-KI], p: 9,8 [1,3; 72,5], p=0,006) sowie für die AESI-Kategorie Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (HR [95 %-KI], p: 1,6 [1,2; 2,0], p<0,001) wurden statistisch signifikante Nachteile für Maribavir beobachtet. Hierbei handelt es sich um dieselben Ereignisse, die bereits im vorangegangenen Abschnitt, unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, diskutiert wurden.

Die statistisch signifikanten Nachteile von Maribavir für die Ereignisse Geschmacksstörung (Dysgeusie) und Immunsuppressivumspiegel erhöht werden aufgrund der milden bis moderaten Intensität sowie fehlender klinischer Relevanz nicht zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Ebenso wird die AESI-Kategorie Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse aufgrund der fehlenden Berücksichtigung des Schweregrades und des signifikanten Vorteils von Maribavir bei Betrachtung der Zeit bis zum ersten schweren AESI nicht zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Für die AESI-Klassen Graft-versus-Host Disease (HR [95 %-KI], p: 1,5 [0,6; 4,1], p=0,386) und Transplantatabstoßung (HR [95 %-KI], p: 0,9 [0,2; 3,4], p=0,863) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Studie SHP620-303, Tabelle 4-45.

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. Für die Endpunktkategorie Sicherheit zeigt sich für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte, die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte, und die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) aufgrund einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen jeweils ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte nach SOC und PT zeigt sich für die SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege und den PT akute Nierenschädigung sowie für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und den PT Neutropenie nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) aufgrund einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen jeweils ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zeigt sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das PT Neutropenie nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) aufgrund einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen jeweils ein **erheblicher Zusatznutzen** für Maribavir.

Der Vorteil in der AESI-Kategorie Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse begründet nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen einen **geringen Zusatznutzen**.

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**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das vorliegende Dossier beschreibt das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Maribavir (Livtency®), unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise, im zugelassenen Anwendungsgebiet: 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 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. (1).

Die für die Beantwortung der Fragestellung betrachtete Intervention lautet Maribavir 400 mg zweimal täglich oral über 8 Wochen (1).

Als Vergleichsintervention werden die in der pivotalen Studie SHP620-303 eingesetzten antiviralen Mittel GCV, VGCV, CDV oder FOS des Komparator-Arms berücksichtigt.

Für die Beantwortung der Fragestellung dienen patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit, die im Rahmen randomisierter kontrollierter Studien erhoben wurden.

Maribavir wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen (2-5). Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie quantifiziert (6, 7).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die zu analysierende Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp, die Studiendauer sowie die Sprache definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Maribavir fasst Tabelle 4-6 zusammen.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit 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, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben. (E1)	Abweichende Patientenpopulation (A1)	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (1)
2 Intervention	Behandlung mit Maribavir 400 mg zweimal täglich oral (E2)	Abweichende Intervention (A2)	Behandlungsschema des zu bewertenden Arzneimittels im vorliegenden Anwendungsgebiet (1)
3 Vergleichstherapie	Nicht zutreffend (Orphan Drug) (E3)	Nicht zutreffend (A3)	Nicht zutreffend (7)
4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit. (E4)	Kein patientenrelevanter Endpunkt (A4)	Anforderungen gemäß AM-NutzenV und IQWiG-Methodenpapier (7, 10)
5 Studientyp	RCT (E5)	Keine RCT (A5)	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe G-BA VerfO, 5. Kapitel § 5 Abs. 3 (6)
6 Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht auf andere Weise eingeschränkt. (E6)	Studiendauer nicht ausreichend, um valide Daten zu erheben. (A6)	Die Studiendauer muss ausreichend sein, um mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt erheben zu können.
7 Publikationstyp ^a	Dokument (Vollpublikation in einem wissenschaftlichen Journal, Registereintrag, Studienbericht, o. ä.) entspricht den CONSORT-	Keine entsprechenden Dokumente (A7)	Anforderung gemäß VerfO des G-BA (6)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
	Kriterien und enthält dossierrelevante Primärdaten. (E7)		
8 Sprache	Dokument liegt in deutscher oder englischer Sprache vor. (E8)	Andere Sprache (A8)	
<p>a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen und stattdessen in der Studienregistersuche berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche über die Suchoberfläche Ovid[®] in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt (Suchzeitpunkt: 18.10.2022). Die Suche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung und die Suchstrategie wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde in den Datenbanken EMBASE[®] und MEDLINE[®] der validierte und in der VerFO des G-BA empfohlene Wong-Filter verwendet (6, 42). In MEDLINE[®] wurde zusätzlich der Cochrane-Filter eingesetzt (43). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert und die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.2, Abbildung 4-2 dargestellt. Eine Liste der ausgeschlossenen Publikationen inklusive Ausschlussgrund findet sich in Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation relevanter Studien wurden in den Studienregistern und -Datenbanken (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, www.who.int/ictrp, <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arsneimittel/arsneimittel-recherchieren/>, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht (Suchzeitpunkt: 17.10.2022 für [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR, ICTRP; 18.10.2022 für AMIS, EMA). Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister angepasst. Es wurde keine Einschränkung auf eine Studienphase vorgenommen. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert und die

Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.3, Tabelle 4-10 dargestellt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien inklusive Ausschlussgrund findet sich in Anhang 4-D.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 18.10.2022). Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt und die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.4, Tabelle 4-11 präsentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die im Rahmen der systematischen bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden unabhängig von zwei Personen („Bewertern“) unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-6 auf ihre Relevanz hin überprüft. Dies geschah in einem ersten Schritt auf Basis der Titel und sofern vorhanden der Abstracts. Sicher als nicht relevant einzustufende Publikationen bzw. Studien wurden ausgeschlossen. Publikationen, die als potenziell relevant eingestuft wurden, wurden im Anschluss im Volltext bewertet. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und falls notwendig unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurden die betreffenden Studien in den Studienpool der relevanten Studien eingeschlossen. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C aufgeführt; ausgeschlossene Studien sind in Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene bewertet. Ausgehend von den Studienberichten (Clinical Study Report, CSR) und den verfügbaren Publikationen der Studienergebnisse erfolgte die Bewertung der Verzerrungsaspekte der eingeschlossenen Studien auf Basis der Allgemeinen Methoden Version 6.1 des für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie der Verfahrensordnung des G-BA (6, 10).

Für die Bewertung wurden die folgenden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene (A) sowie auf Endpunktebene (B) systematisch extrahiert und bewertet:

A. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

B. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien wurde auf Basis der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten auf Studienebene bzw. Endpunktebene durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Die Bewertung des ITT-Prinzips wurde folgendermaßen vorgenommen: Betrug die Auswertungspopulation, beispielsweise aufgrund geringer Rücklaufquoten bei patientenberichteten Endpunkten, weniger als 70 % der randomisierten Studienpopulation, wurden die Studien bzw. die betroffenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt bewertet.

Für die Bewertung eines Endpunktes wurde im Fall einer randomisierten Studie zunächst das Verzerrungspotenzial anhand der unter B aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ eingestuft, so wurden die Studienergebnisse als nicht relevant verzerrt angesehen. War eine relevante Verzerrung nicht auszuschließen, so wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde anhand der unter A aufgeführten Aspekte durchgeführt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials hatte keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung. Das Verzerrungspotenzial wurde jedoch herangezogen, um heterogene Ergebnisse zu bewerten und die Aussagekraft der Nachweise einzuschätzen.

Die Ergebnisse der Bewertung wurden durch einen zweiten Reviewer unabhängig überprüft und eventuelle Diskrepanzen in der Bewertung der beiden Reviewer durch Diskussion aufgelöst.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Aus den Studienberichten und Volltextpublikationen wurden die relevanten Informationen zur Studienmethodik und den Studienergebnissen extrahiert und in den entsprechenden Abschnitten im Dossier dargestellt. Die Darstellung der randomisierten kontrollierten Studie SHP620-303 wurde gemäß CONSORT-Vorgaben dokumentiert und ist in Anhang 4-E hinterlegt.

Die Methodik der Studie SHP620-303, die Interventionen und die Patientencharakteristika werden in Tabelle 4-13, Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Maribavir wird im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand der Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten und pivotalen Studie SHP620-303 bewertet. Die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden auf Basis der ITT-Population ausgewertet. Die Endpunkte der Kategorie Sicherheit wurden in der Safety-Population analysiert. Dieses Vorgehen folgt dem im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie SHP620-303 präspezifizierten Verfahren (44).

Für die Nutzenbewertung relevante Population der Studie SHP620-303

In die Studie SHP620-303 wurden erwachsene Patienten mit einer CMV-Infektion oder -Erkrankung nach Transplantation eingeschlossen, die refraktär (mit oder ohne Resistenz) gegenüber der vorangegangenen Behandlung mit GCV, VGCV, CDV oder FOS sind. Für die vorliegende Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir wurde die Gesamtpopulation der Studie SHP620-303 analysiert und dargestellt.

Demografische und klinische Charakteristika der Patienten der Studie SHP620-303

Die folgenden demografischen Baseline-Charakteristika, die in der Studie SHP620-303 erhoben wurden, werden für die gesamte Studienpopulation in Tabelle 4-15 präsentiert:

- Alter
- Altersgruppen
- Geschlecht
- Ethnie
- Ethnische Abstammung
- Größe

- Gewicht
- Body Mass Index (BMI)
- Region

Die krankheitsspezifischen Charakteristika werden für die gesamte Studienpopulation in Tabelle 4-16 dargestellt:

- Transplantationstyp
- Transplantationsstatus zu Baseline
- CMV-Serostatus
- Bestätigte akute oder chronische Graft-versus-Host Disease (GVHD)
- Art der vorbereitenden Konditionierungstherapie
- Änderung der Immunsuppression vor Studienbeginn
- Antilymphozyten-Anwendung
- Nierenfunktionsstörung
- Leberfunktionsstörung
- Karnofsky Performance Status

Die Zeit von der Transplantation bis zum Ende der Follow-up-Phase, Zeit von der Transplantation bis zum Beginn der Studienbehandlung und Tage von Beginn der aktuellen CMV-Infektion mittels virologischem Testnachweis bis zur ersten Dosis der Studienmedikation in der Studie SHP620-303 werden in Tabelle 4-17 dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Maribavir im vorliegenden Anwendungsgebiet werden patientenrelevante Endpunkte in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen (siehe Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Patientenrelevante Endpunkte für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	Gesamtüberleben
Morbidität	CMV-Infektionskontrolle ¹

Endpunktkategorie	Endpunkte
	CMV-Symptomkontrolle EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SF-36v2
Sicherheit	<p>UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten UE (Gesamtrate sowie nach SOC und PT) • Zeit bis zum ersten SUE (Gesamtrate sowie nach SOC und PT) • Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE (Gesamtrate sowie nach SOC und PT) • Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von SUE (Gesamtrate sowie nach SOC und PT) • Zeit bis zum ersten milden UE (Gesamtrate) • Zeit bis zum ersten moderaten UE (Gesamtrate) • Zeit bis zum ersten schweren UE (Gesamtrate sowie nach SOC und PT) <p>AESI²:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organinvasive CMV-Erkrankung und CMV-Syndrom • Geschmacksstörung (Dysgeusie) • Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe • Neutropenie • Immunsuppressivumspiegel erhöht • Invasive fungale oder bakterielle oder virale Erkrankungen • Graft-versus-Host Disease (GVHD) (akut oder chronisch; nur für Patienten nach einer HSCT anwendbar) • Transplantatabstoßung (Graft Rejection) (akut, chronisch oder Transplantatsversagen)
<p>¹Der Endpunkt „CMV-Infektionskontrolle“ wird im vorliegenden Dossier als primärer Endpunkt der pivotalen Studie SHP620-303 dargestellt. Takeda erachtet die CMV-Infektion (positiver Virus-DNA-Nachweis im Blutplasma mittels qPCR, auch bezeichnet als CMV-Virämie) als objektiv erfassbaren, im Anwendungsgebiet relevanten Endpunkt. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der CMV-Infektion um einen labortechnisch ermittelten und somit nicht direkt durch die Betroffenen erfahrbaren Endpunkt handelt, werden die Ergebnisse zur CMV-Infektion beschrieben ohne für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir verwendet zu werden.</p> <p>²Die Eingruppierung einzelner MedDRA Preferred Terms in die in der Studie SHP620-303 verwendeten AESI ist im Studienbericht in Tabelle 10, S. 104 und 105, dargestellt (9)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung/Validität:

Das Gesamtüberleben ist ein sekundärer Endpunkt der Studie SHP620-303 und ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Alle Todesfälle werden während der Behandlungsphase und der Follow-up-Phase bis zum Ende der Studie erfasst. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist objektiv feststellbar, wurde entsprechend der Studienmethodik valide dokumentiert und durch den Prüfarzt erfasst.

Patientenrelevanz:

Die Mortalität ist ein durch den G-BA anerkannter unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt (6).

Morbidität

CMV-Infektionskontrolle

Operationalisierung/Validität:

Die Kontrolle der CMV-Infektion (CMV-Virämie Clearance) nach 8 Wochen ist der primäre Endpunkt der Studie SHP620-303. Sie ist definiert als eine CMV-Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA)-Konzentration im Blutplasma <137 IU/ml (untere Quantifizierungsschwelle [lower limit of quantification, LLOQ] der Viruslast im Blut) an zwei aufeinanderfolgenden Visiten post Baseline im Abstand von mindestens fünf Tagen, unabhängig davon, ob die Studienmedikation vor Ende der Behandlungsphase (8 Wochen) abgesetzt wurde. Die Aufrechterhaltung der CMV-Infektionskontrolle von Woche 8 bis Woche 12, 16 und 20 ist Teil von zwei zusammengesetzten Endpunkten der Studie SHP620-303 und wird im Rahmen der Nutzenbewertung zusammen mit dem primären Endpunkt der Studie präsentiert (im CSR: Confirmed CMV Viremia Clearance and CMV Infection Symptom Control at Week 8, Followed by Maintenance of Treatment Effect at Week 16 und Maintenance of CMV Viremia Clearance and CMV Infection Symptom Control Achieved at the End of Week 8 Through Weeks 12 and 20). Die Messung der CMV-DNA-Konzentration im Blut erfolgte in der Studie SHP620-303 mittels Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) und wurde während der Behandlungsphase und der Follow-up-Phase wöchentlich mittels eines kommerziell verfügbaren Testkits (COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test) in einem Zentrallabor quantifiziert (9).

Die S2k-Leitlinie empfiehlt für den Nachweis und die Quantifizierung der Viruslast nach einer Transplantation die PCR in Blutproben, da serologische Verfahren, aufgrund der verzögerten oder ausbleibenden Serokonversion, für immunsupprimierte Patienten ungeeignet sind (45). Die PCR stellt als diagnostisches Verfahren somit den Goldstandard für die Verlaufskontrolle der CMV-Infektion dar.

Die LLOQ des COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Tests liegt bei 137 IU/ml. Wie in internationalen Leitlinien ausgeführt, legen klinische Daten nahe, dass ein Abfall der CMV-DNA-Konzentration unter die Quantifizierungsschwelle bei Verwendung dieses Tests indikativ für ein klinisches Ansprechen auf eine antivirale Therapie bei vorliegender CMV-Infektion nach Transplantation ist (46, 47). Folgerichtig ist die Operationalisierung der Kontrolle der CMV-Infektion in der Studie SHP620-303 als leitlinienkonform und somit valide zu bewerten.

Die Patienten wurden binär als Responder bzw. Non-Responder kategorisiert. Unabhängig davon ob sie die Studienmedikation über 8 Wochen erhielten, galten sie als Responder, wenn zu Woche 8 eine Kontrolle der CMV-Infektion vorlag, also ein Unterschreiten der Quantifizierungsschwelle. Zu Woche 12, 16 und 20 wurden die Patienten als Responder gewertet, wenn der zum Ende der Behandlungsphase erreichte Effekt weiterhin bestand. Um als Responder zu gelten, durften die Patienten weiterhin zu keinem Zeitpunkt eine nicht-randomisierte Anti-CMV-Medikation erhalten haben.

Patientenrelevanz:

Als CMV-Infektion wird das Vorhandensein von CMV-DNA im Gewebe oder in einer Körperflüssigkeit, insbesondere im Blut, bezeichnet (alternativ auch CMV-Virämie). Auch wenn nicht zwangsläufig selbst symptomatisch, verschlechtert eine unkontrollierte CMV-Infektion die Prognose der Patienten nach HSCT oder SOT deutlich (13-16). Eine CMV-Infektion korreliert mit einer eingeschränkten Graft-Funktion (17), einer höheren Wahrscheinlichkeit für den Verlust des Transplantats (18), einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen (19, 20) und einer höheren Sterblichkeit (16, 28-30).

Eine bestehende, unkontrollierte CMV-Infektion ist mit der Gefahr einer klinisch relevanten, potenziell lebensbedrohlichen CMV-Erkrankung verbunden (12). Das Auftreten von CMV-Erkrankungen wird insbesondere mit einer hohen Viruslast und Anstiegskinetik in Verbindung gebracht (48-50). Dabei kann es neben einem CMV-Syndrom, welches durch unspezifische Krankheitserscheinungen wie z. B. Fieber, Anorexie, Unwohlsein, Leukopenie und Thrombozytopenie, sowie erhöhte Aminotransferasewerte gekennzeichnet ist (51), auch zur Entwicklung einer CMV-Organerkrankung kommen. Letztere kann ein oder mehrere Organe befallen und je nach Organ z. B. Hepatitis (Leber), Nephritis (Niere), Pneumonie (Lunge), gastrointestinale Infektionen (Magen-Darm-Trakt), Myokarditis (Herzmuskel) oder Retinitis (Netzhaut) umfassen. Die Pneumonie und gastrointestinale Infektionen stellen die häufigsten CMV-Organerkrankungen nach SOT bzw. HSCT dar (48-50). Eine CMV-Erkrankung ist in Patienten, die sich einer SOT oder HSCT unterzogen haben, mit stärkerer Morbidität und höherer Mortalität assoziiert (19).

Folglich sollten Patienten nach einer Transplantation regelmäßig auf das Vorliegen einer CMV-Infektion kontrolliert werden, um bei einer Erhöhung der Viruslast im Blut eine antivirale Therapie einzuleiten (45). Eine Kontrolle der CMV-Infektion gilt als Indikator für eine erfolgreiche antivirale Behandlung (12).

Sinkt die Viruslast innerhalb der Behandlungsphase nicht, muss auf Grund der durch die CMV-Infektion bedingten schlechteren Prognose eine Dosisanpassung oder ein Therapiewechsel in

Betracht gezogen werden. Die in dieser späten Behandlungslinie verfügbaren Mittel haben jedoch eine hohe Toxizität und belasten die Patienten zusätzlich (15).

Eine erfolgreiche Elimination der CMV-Infektion verringert das Risiko für weitere Komplikationen nach einer Transplantation und es ist von einer günstigeren Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens auszugehen (23).

Der Endpunkt CMV-Infektionskontrolle wird im vorliegenden Dossier als primärer Endpunkt der pivotalen Studie SHP620-303 dargestellt. Takeda erachtet die CMV-Infektionskontrolle als objektiv erfassbaren, im Anwendungsgebiet relevanten Endpunkt. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der CMV-Infektionskontrolle um einen labortechnischen Befund und somit um einen nicht direkt durch die Betroffenen erfahrbaren Endpunkt handelt, werden die Ergebnisse zur CMV-Infektionskontrolle beschrieben ohne für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir verwendet zu werden.

CMV-Symptomkontrolle

Definition CMV-Organerkrankung und CMV-Syndrom

In der Studie SHP620-303 werden Definitionen der CMV-Organerkrankung und des CMV-Syndroms (nur in Empfängern einer SOT diagnostiziert) nach Ljungman et al. verwendet (52-54). Ljungman et al. geben detaillierte Information zu diagnostischen Kriterien für:

- CMV-Pneumonie
- CMV-Gastrointestinale Erkrankung
- CMV-Hepatitis
- CMV-ZNS Erkrankung (ZNS, Zentralnervensystem)
- CMV-Retinitis
- CMV-Nephritis
- CMV-Zystitis
- CMV-Myokarditis
- CMV-Pankreatitis
- Weitere CMV-Erkrankungskategorien

Die im Rahmen des Endpunktes CMV-Symptomkontrolle erfassten Symptome müssen einer CMV-Organerkrankung oder einem CMV-Syndrom zugeordnet werden können.

Operationalisierung/Validität:

Die CMV-Symptomkontrolle ist Teil von zwei zusammengesetzten sekundären Endpunkten (CMV-Infektions und -Symptomkontrolle) der Studie SHP620-303 (im CSR: Confirmed CMV Viremia Clearance and CMV Infection Symptom Control at Week 8, Followed by Maintenance of Treatment Effect at Week 16 und Maintenance of CMV Viremia Clearance and CMV Infection Symptom Control Achieved at the End of Week 8 Through Weeks 12 and 20). Im Rahmen der CMV-Symptomkontrolle wurden die Veränderungen hinsichtlich eines zu Baseline vorliegenden CMV-Syndroms (nur in SOT-Patienten diagnostiziert) bzw. einer CMV-Organerkrankung während der Behandlungsphase und der Follow-up-Phase wöchentlich bis zum Abklingen des Ereignisses dokumentiert. Patienten, die zu Baseline asymptomatisch waren, wurden wöchentlich auf das Auftreten dieser Ereignisse hin untersucht. Bei Feststellung eines neu auftretenden CMV-Syndroms bzw. einer CMV-Organerkrankung wurden die Patienten hinsichtlich der Veränderung der Symptomlast im wöchentlichen Rhythmus bis zum Abklingen der Ereignisse beobachtet (9). Im vorliegenden Dossier wird die CMV-assoziierte Symptomatik als alleinstehender Endpunkt beschrieben.

Die Bewertung der Symptomlast erfolgte anhand folgender festgelegter Optionen: 1. Ereignis abgeklungen; 2. Verbesserung; 3. Keine Veränderung; 4. Verschlechterung. War ein Patient zu Beginn der Studie asymptomatisch, wurden alle neu auftretenden Symptome durch den Prüfarzt erfasst und in den darauffolgenden Visiten entsprechend der oben genannten Kategorien bewertet. Die Symptomkontrolle anhand dieser festgelegten Kriterien ermöglicht eine objektive und somit auch valide Erfassung der CMV-assoziierten Symptomatik und deren Veränderung über die Zeit.

Die Patienten wurden binär als Responder bzw. Non-Responder kategorisiert. Unabhängig davon ob sie die Studienmedikation über 8 Wochen erhielten, galten sie als Responder, wenn sich die CMV-assoziierte Symptomatik zu Woche 8 verbessert hatte oder abgeklungen war (symptomatische Patienten zu Baseline), bzw. keine CMV-assoziierte Symptomatik neu aufgetreten war (asymptomatische Patienten zu Baseline). Zu Woche 12, 16 und 20 wurden die Patienten als Responder gewertet, wenn der zum Ende der Behandlungsphase (Woche 8) erreichte Effekt weiterhin bestand.

Im Dossier werden Analysen zur CMV-Symptomatik auf Basis der Erhebung seitens des Prüfarztes, die durch das Endpoint Adjudication Committee (EAC) bestätigt wurden, präsentiert. Das EAC ist ein unabhängiges, verblindetes Komitee zur Überprüfung der Prüfarztdiagnose. Es setzt sich aus führenden Transplantationsmedizinern und Fachleuten für die Diagnose und Behandlung einer CMV-Infektion nach einer Transplantation zusammen. Im Rahmen der Studie SHP620-303 überprüfte das EAC alle Fallakten von Patienten, bei denen entweder zu Studienbeginn oder im Laufe der Studie durch den Prüfarzt eine symptomatische CMV-Infektion diagnostiziert wurde (9).

Patientenrelevanz:

Das Auftreten, Verhindern oder die Verbesserung einer CMV-Organerkrankung sind grundsätzlich als patientenrelevante Endpunkte anzusehen (12). Eine CMV-Organerkrankung

kann das Ergebnis einer Transplantation erheblich beeinträchtigen und im ungünstigsten Fall zum Tod der Betroffenen führen. Sie kann ein oder mehrere Organe befallen und je nach Organ z. B. Hepatitis (Leber), Nephritis (Niere), Pneumonie (Lunge), gastrointestinale Infektionen (Magen-Darm-Trakt), Myokarditis (Herzmuskel) oder Retinitis (Netzhaut) umfassen. Bei Patienten die sich einer SOT unterziehen ist der Magen-Darm-Trakt am häufigsten betroffen (48), wohingegen bei Patienten, die sich einer HSCT unterziehen, die Pneumonie die häufigste Folge einer CMV-Erkrankung darstellt (49, 50). Eine CMV-Erkrankung ist bei Patienten, die sich einer SOT oder HSCT unterzogen haben, mit stärkerer Morbidität und höherer Mortalität assoziiert (16, 28-30) und wird folglich als patientenrelevant erachtet.

Neben der CMV-Organerkrankung wird auch das CMV-Syndrom als patientenrelevant erachtet. Das CMV-Syndrom wird im Rahmen der Studie SHP620-303 nur in Empfängern einer SOT diagnostiziert. In der Studie SHP620-303 wurde die Definition nach Ljungman et al. 2017 verwendet (52)). Das CMV-Syndrom beschreibt das Auftreten unspezifische Krankheitserscheinungen wie z. B. Fieber, Fatigue, Unwohlsein, Leukopenie oder Neutropenie und Thrombozytopenie, sowie erhöhte Aminotransferasewerte zusätzlich zu einem CMV-Nachweis im Blut. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in einer CMV-Spätlinientherapie nach einer Transplantation befinden. Folglich ist diese Patientenpopulation bereits einer erheblichen Krankheitslast ausgesetzt. Für diese Gruppe können auch die vermeintlich harmloseren Symptome des CMV-Syndroms Folgen haben.

Die CMV-Symptomkontrolle ermöglicht die Erfassung des Verlaufs bestehender sowie neu auftretender Symptome und ist essentiell für die fortlaufende Kontrolle des Krankheitsverlaufs.

EQ-5D VAS

Operationalisierung/Validität:

Die EQ-5D VAS ist ein explorativer Endpunkt der Studie SHP620-303. Die EQ-5D VAS ist ein Teil des EQ-5D, der aus einem standardisierten Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und einer senkrechten visuellen Analogskala (VAS) zur Beurteilung des Gesundheitszustands von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) besteht (32). Die Erhebung des EQ-5D, einschließlich der VAS, erfolgte in der Studie SHP620-303 während der Behandlungsphase in Woche 0, Woche 2, Woche 4 und Woche 8, sowie während der Follow-up-Phase in den Woche 12, Woche 16 und Woche 20 (9).

Patientenrelevanz:

Die VAS des EQ-5D-Fragebogens ist ein allgemein akzeptiertes, valides, generisches Instrument zur Beurteilung des Gesundheitszustands durch den Patienten selbst. Der G-BA stuft den durch die VAS gemessenen Gesundheitszustand als patientenrelevant ein (12).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2

Operationalisierung/Validität

Der SF-36v2 besteht aus 36 Fragen und ist ein multidimensionales Messinstrument für den selbsteingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand bzw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er beinhaltet Skalen, die acht Dimensionen von Gesundheit abbilden: 1. Körperliche Funktionsfähigkeit; 2. Körperliche Rollenfunktion; 3. Körperliche Schmerzen; 4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; 5. Vitalität; 6. Soziale Funktionsfähigkeit; 7. Emotionale Rollenfunktion; 8. Physisches Wohlbefinden (33-35).

Die Fragen beantwortet der Patient auf einer Likert-Skala mit ein bis sechs Punkten oder im Falle von Fragen mit einer dichotomen Ausprägung mit „ja“ oder „nein“. Zur Auswertung des SF-36v2 werden die Durchschnittswerte der einzelnen Skalen in Werte zwischen 0 (schlechteste Lebensqualität) und 100 (beste Lebensqualität) transformiert um einen Vergleich zu ermöglichen (33-35). Die Erhebung des SF-36v2 erfolgte in der Studie SHP620-303 während der Behandlungsphase in Woche 0, Woche 2, Woche 4 und Woche 8, sowie während der Follow-up-Phase in Woche 12, Woche 16 und Woche 20 (9).

Patientenrelevanz

Die Erhebung der krankheitsspezifischen als auch generischen Lebensqualität wird ausdrücklich durch den G-BA befürwortet. Beim SF-36v2 handelt es sich um eines der international gebräuchlichsten generischen Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (33-35). Der G-BA empfiehlt den SF-36-Fragebogen zur generischen Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (12). Der SF-36v2 stellt eine neuere Version des SF-36-Fragebogens dar, in dem die Fragestellungen und Antwortmöglichkeiten mehrerer Items präzisiert oder ergänzt wurden (34). Der SF-36v2 besteht aus einem psychischen und einem körperlichen Summenscore, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Der Fragebogen misst das subjektive Befinden des Patienten und evaluiert seine körperliche, soziale oder emotionale Funktionsfähigkeit, sowie sein physisches und psychisches Wohlbefinden. Die Ergebnisse des SF-36v2 sind somit als patientenrelevant zu betrachten.

Sicherheit

Operationalisierung/Validität

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind ein sekundärer Endpunkt der Studie SHP620-303. Ein UE ist definiert als jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der eine Studienmedikation verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht (55). Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen, jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Verwendung einer Studienmedikation assoziiert war, wurde deshalb unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation als UE erfasst.

Als **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)** wurde jedes UE klassifiziert, das tödlich oder lebensbedrohlich verlief, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender

Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch bedeutend war (55).

Patienten mit **Therapieabbruch aufgrund von UE** waren Patienten mit einem UE, das zum dauerhaften Abbruch der Studienmedikation führte.

UE wurden der Dokumentationspflicht folgend durch den Prüfarzt dokumentiert (55). Der Beobachtungszeitraum für UE umfasste die Zeitspanne von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 7 bzw. 21 Tage (letzteres nur für Patienten die mit CDV behandelt wurden) nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder bis zum Beginn der Maribavir-Rescue-Behandlung, oder bis Studienende, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Bereits aufgetretene behandlungsbezogene UE wurden bis zum Ende der Follow-up-Phase weiter beobachtet (20 Wochen) (9).

Jedes UE/SUE wurde hinsichtlich des Schweregrades (mild, moderat, schwer) und hinsichtlich der Kausalitätsbeziehung zur Studienmedikation (behandlungsbezogen oder nicht behandlungsbezogen) beurteilt. Milde UE umfassen Ereignisse, die nur geringfügig therapiert werden mussten, typischerweise transient waren und nicht den Alltag der Patienten einschränkten. Moderate UE umfassen Ereignisse, die mittels einer therapeutischen Intervention früh abklingen und die zwar den Alltag der Patienten leicht einschränkten, allerdings keine Gefahr für die Gesundheit der Patienten darstellten. Schwere UE umfassten Ereignisse, die eine intensive therapeutische Intervention erforderten, den klinischen Status der Patienten stark beeinflussten und ihren Alltag stark einschränkten (9). Alle UE wurden nach MedDRA Version 23.0 (März 2020) kodiert.

Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen zu behandlungsbezogenen UE präsentiert. Diese wurden definiert als alle UE die nach der Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation in der Safety Population auftraten. Folgende Endpunkte zu UE werden im Dossier gemäß den Anforderungen des G-BA dargestellt:

- Zeit bis zum ersten UE: Gesamtrate sowie nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und Preferred Terms (PT)
- Zeit bis zum ersten SUE: Gesamtrate sowie nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und Preferred Terms (PT)
- Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Gesamtrate sowie nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und Preferred Terms (PT)
- Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von SUE: Gesamtrate sowie nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und Preferred Terms (PT)
- Zeit bis zum ersten milden UE: Gesamtrate
- Zeit bis zum ersten moderaten UE: Gesamtrate

- Zeit bis zum ersten schweren UE: Gesamtrate sowie nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und Preferred Terms (PT)

Folgende **UE von besonderem Interesse** (adverse events of special interest, AESI; im Dossier als AESI-Klassen bezeichnet) waren zusätzlich in der Studie SHP620-303 prä-spezifiziert und werden gesondert im Dossier dargestellt. Die Eingruppierung einzelner MedDRA Preferred Terms in die AESI-Klassen ist im Studienbericht in Tabelle 10, S. 104 und 105, dargestellt (9):

- Organinvasive CMV-Erkrankung und CMV-Syndrom
- Dysgeusie
- Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe
- Neutropenie
- Immunsuppressivumspiegel erhöht
- Invasive fungale oder bakterielle oder virale Erkrankungen
- GVHD (akut oder chronisch; nur für Patienten nach einer HSCT anwendbar)
- Transplantatabstoßung (akut, chronisch oder Transplantatversagen)

Die AESI-Klassen Organinvasive CMV-Infektion, Dysgeusie, Schwindel, Erbrechen, Diarrhoe und Neutropenie sowie für SOT Patienten das CMV-Syndrom wurden in der Studie zusätzlich zu der Schweregradunterteilung in mild, moderat oder schwer, auch anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 des National Cancer Institute (NCI) kategorisiert. Im vorliegenden Dossier werden die AESI-Klassen jedoch einheitlich für Patienten nach HSCT und SOT nur mittels der Kategorisierung mild, moderat oder schwer dargestellt.

Für die Auswahl der AESI-Klassen wurden neben den in der vorliegenden Indikation bedeutenden Ereignissen (z. B. fungale oder bakterielle oder virale Infektionen, GVHD oder Transplantatabstoßung) auch Ereignisse berücksichtigt, die im Rahmen des Maribavir-Studienprogramms beobachtet wurden (z. B. Dysgeusie und Erhöhung der Konzentration immunsuppressiver Substanzen); andererseits auch bekannte Ereignisse die im Zusammenhang mit der Anwendung der antiviralen Mittel GCV, VGCV, FOS und CDV stehen (z. B. Neutropenie). Im Folgenden werden die Ereignisse Dysgeusie, Erhöhung der Konzentration immunsuppressiver Substanzen und Neutropenie hinsichtlich ihrer besonderen Patientenrelevanz im Anwendungsgebiet beschrieben.

Eine **Dysgeusie** ist eine pathologische Veränderung des Geschmackssinns. Klinische Studien mit Maribavir haben gezeigt, dass eine transiente Dysgeusie die häufigste Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Maribavir-Behandlung ist. Die Patienten beschreiben am häufigsten einen bitteren oder metallischen Geschmack. In bisherigen Studien führte die Dysgeusie nur in

seltenen Fällen zum Therapieabbruch (56-58). Obwohl sich die Dysgeusie negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken kann, handelt es sich dabei um kein schwerwiegendes Ereignis. Nach Therapieende klingt eine arzneimittelinduzierte Dysgeusie in aller Regel von alleine ab (59). Vor diesem Hintergrund ist die Dysgeusie als patientenrelevantes AESI in Zusammenhang mit der Maribavir-Behandlung zu verstehen, das im Schweregrad aber als nicht schwerwiegend eingestuft wird.

Darüber hinaus wurde im Zusammenhang mit Maribavir bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus eine **Erhöhung der Konzentration** dieser immunsuppressiven Substanz im **Blutplasma** beobachtet (40, 60). Tacrolimus ist ein kompetitiver Calcineurininhibitor, der die Signaltransduktion in T-Zellen hemmt. Dadurch unterdrückt Tacrolimus die Aktivierung der T-Zellen und ferner die von den T-Helferzellen abhängige Proliferation der B-Zellen. T- und B-Zellen sind in erster Linie für die Transplantatabstoßung verantwortlich (61). Immunsuppressiva werden regelhaft im Anwendungsgebiet eingesetzt: in der Studie SHP620-303 bei 98,3 % der Patienten im MBV-Arm und bei 97,4 % der Patienten im IAT-Arm. Die häufigsten in der Studienpopulation eingesetzten Immunsuppressiva waren Tacrolimus (Maribavir-Arm: 76,5 %; IAT-Arm: 65,5 %) und Mycophenolat-Mofetil (Maribavir-Arm: 58,1 %; IAT-Arm: 62,9 %) (9). In der Fachinformation von Maribavir wird auf diese pharmakokinetische Wechselwirkung im Rahmen besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung hingewiesen (1): 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 Plasma-Konzentration 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 Maribavir Fachinformation). Die pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung von Maribavir kann im klinischen Alltag zu Komplikationen führen, sodass engmaschige Kontrollen erforderlich sind. Wird die Maribavir-Behandlung aufgenommen nachdem die Ziel-Blutspiegelkonzentration des Immunsuppressivums im Blutplasma erreicht wurde, könnte eine weitere Erhöhung der Plasmakonzentration infolge der Wechselwirkung mit Maribavir zu einer erhöhten Toxizität des Immunsuppressivums beitragen. Andererseits ist auch eine mögliche Unterdosierung durch ein Sinken der Konzentration nach Absetzen der Maribavir-Behandlung zu vermeiden, da eine Unterdosierung eine nicht ausreichende Immunsuppression nach sich ziehen kann und somit den Behandlungserfolg, also die Vermeidung einer Transplantatabstoßung, gefährden kann (40). Bei einer gemeinsamen Verabreichung von Maribavir und Cytochrom-P450 (CYP)3A/P-gp-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (einschließlich Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus und Everolimus) sollte daher die Konzentration im Blutplasma regelmäßig kontrolliert werden und ggf. eine Dosisanpassung vorgenommen werden (1). Vor diesem Hintergrund ist die Erhöhung der Konzentration immunsuppressiver Substanzen als patientenrelevantes AESI in Zusammenhang mit der Maribavir-Behandlung zu verstehen, das im Schweregrad aber als grundsätzlich nicht schwerwiegend eingestuft wird. Eine engmaschige Kontrolle der Konzentration immunsuppressiver Substanzen im Blutplasma ermöglicht ein rasches Handeln ohne klinische Manifestationen.

Die **Neutropenie** ist eine Verminderung der Neutrophilenzahl im Blut und kann, je nach Schweregrad, lebensbedrohende Folgen haben. Sie tritt als Nebenwirkung bei der Behandlung mit GCV, VGCV, FOS und CDV auf und erhöht das Risiko für opportunistische Infektionen, Transplantatabstoßung oder -dysfunktion, und Tod (62-69). Die Neutropenie kann ein signifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben im ersten Jahr nach einer Lebertransplantation (70) und das Gesamtüberleben nach einer Nierentransplantation (71), sowie für das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben bei HSCT-Patienten (72, 73) sein. Vor diesem Hintergrund ist die Neutropenie als patientenrelevantes AESI im Anwendungsgebiet von Maribavir zu verstehen, das im Schweregrad als potenziell schwerwiegend eingestuft wird.

Patientenrelevanz

Alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen wird dabei abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome im Rahmen der Nutzen-Risiko-Beurteilung bei Zulassungserteilung bewertet. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung, da relevante Sicherheitssignale die erwünschten Arzneimittelwirkungen im relevanten Anwendungsgebiet nicht überwiegen dürfen. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) kann zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, wodurch diese direkten Einfluss auf den Patienten ausüben. Der G-BA und das IQWiG erkennen die im Rahmen der Nutzenbewertung berichteten UE als patientenrelevante Endpunkte an (6, 10).

Angaben zu statistischen Methoden

Alle Analysen zur Wirksamkeit erfolgen auf Basis der ITT-Population, d. h. aller randomisierten Patienten, unabhängig davon ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhielten oder nicht. Die Analysen zur Sicherheit erfolgen auf Basis der Safety-Population, d. h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Die Auswertung von Time-to-Event-Analysen (Gesamtüberleben und alle Endpunkte zu UE im Rahmen der Sicherheit) erfolgt mittels der Kaplan-Meier-Methode; für den Vergleich zwischen den Studienarmen wird ein zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. Das Hazard Ratio (HR) einschließlich des dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) werden mittels eines Cox-Regressionsmodells berechnet.

Die Auswertung von Responder-Analysen (CMV-Infektionskontrolle und CMV-Symptomkontrolle) erfolgt mittels der Mantel-Haenszel-Methode unter Darstellung des relativen Risikos (RR) oder Odds Ratio (OR) einschließlich des dazugehörigen 95 %-KI.

Die im Rahmen von patientenberichteten Endpunkten (EQ-5D VAS, SF-36v2) erhobenen Skalen werden mittels einer Mixed Effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analyse unter Darstellung der adjustierten Mittelwertdifferenz einschließlich des dazugehörigen 95 %-KI und Hedges' g ausgewertet. Dargestellt werden die Ergebnisse der MMRM-Analysen zum

Ende der Behandlungsphase (Tag 56 bzw. Woche 8) und zum Ende der Follow-up-Phase (Tag 140 bzw. Woche 20).

Eine detaillierte Beschreibung der statistischen Verfahren ist unter der Operationalisierung der einzelnen Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da eine direkt vergleichende RCT vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht anwendbar.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es werden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SHP620-303	ja	ja	abgeschlossen	Ca. 3,5 Jahre <u>Zeitraum der Durchführung:</u> 12/2016 – 08/2020 <u>Finaler Datenschnitt:</u> 17.8.2020	Interventionsarm: Maribavir Kontrollarm: Ganciclovir oder Valganciclovir oder Cidofovir oder Foscarnet

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 18.10.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

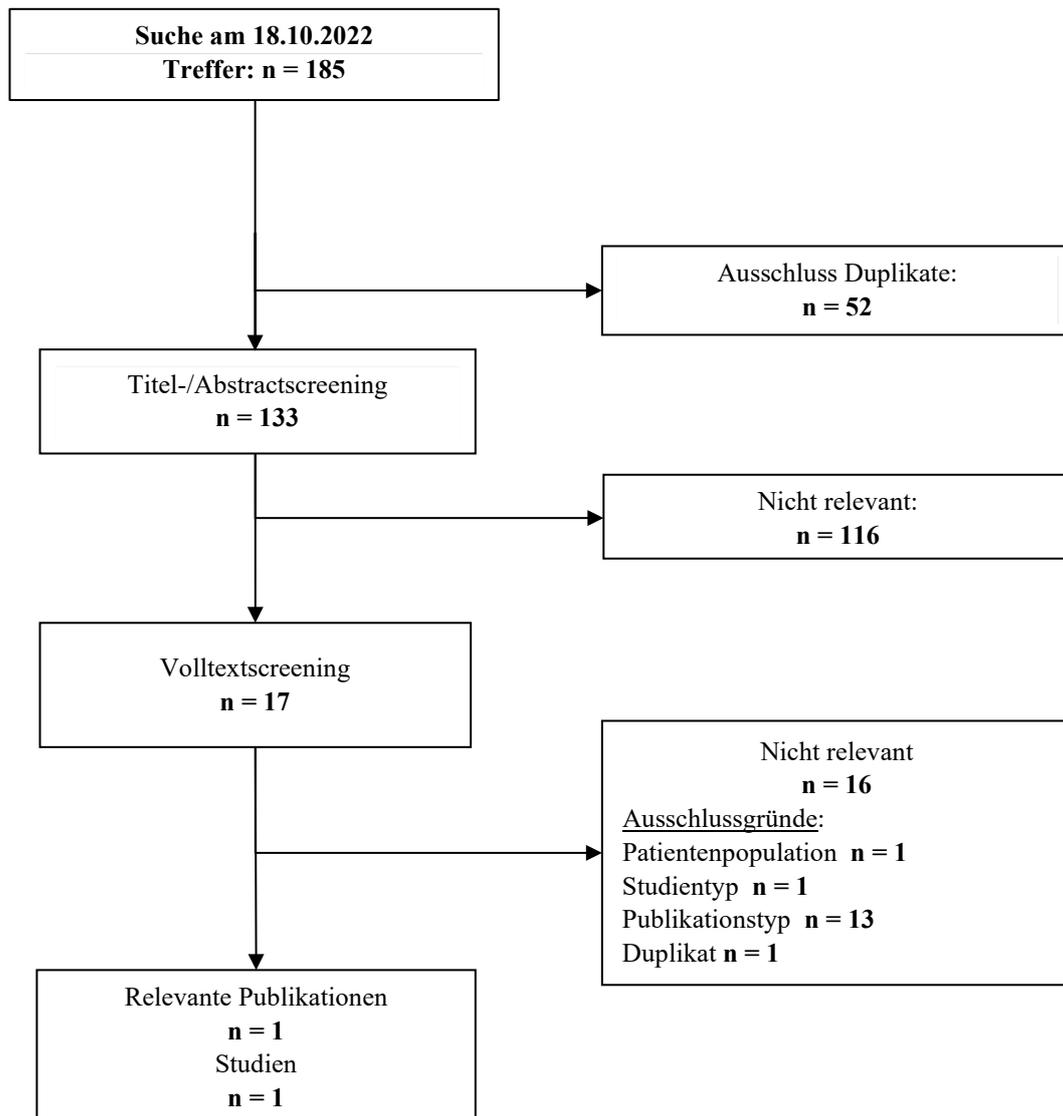


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.
n = Anzahl Treffer

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Primärpublikationen erfolgte am 18.10.2022. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A beschrieben und erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 beschriebene Fragestellung.

Die Suche in MEDLINE[®], EMBASE[®] und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials ergab insgesamt 185 Treffer. Hiervon wurden 52 Treffer als Duplikat identifiziert und ausgeschlossen. Die verbleibenden 133 Treffer wurden unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-6 genannten Ein- und Ausschlusskriterien anhand von Titel und Abstract gesichtet. 116 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Nach der Volltextsuchung wurden

17 Publikationen ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Es wurden eine relevante Publikation zur Studie SHP620-303 identifiziert (8):

Avery, R. K., et al. (2022). "Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial." *Clinical infectious diseases* 75(4): 690-701.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SHP620-303	ClinicalTrials.gov: NCT02931539 (74) EU-CTR: 2015-004725-13 (75)	ja	ja (8)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information:

17.10.2022 (clinicaltrials.gov, EU-CTR, ICTRP)

18.10.2022 (AMIce, EMA)

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine Treffer				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 18.10.2022.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die

vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert						
SHP620-303	ja	ja	nein	ja (9)	ja (74, 75)	ja (8)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt ^c ; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^c
SHP620-303	Phase 3, RCT, offen, parallel	Patienten (≥12 Jahre) ^a nach Transplantation (SOT oder HSCT) mit einer CMV-Infektion oder -Erkrankung die refraktär (mit oder ohne Resistenz) gegenüber der vorangegangenen Behandlung mit Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir ist.	<u>MBV:</u> N = 235 <u>IAT:</u> N = 117 ^b	<u>Screening:</u> max. 2 Wochen <u>Behandlungsphase:</u> 8 Wochen <u>Follow-up Phase:</u> 12 Wochen <u>Studiendauer:</u> 3 Jahre, 8 Monate <u>Einschluss des 1. Patienten:</u> 22.12.2016 <u>Finale Visite des letzten Patienten:</u> 17.8.2020 <u>Finaler Datenschnitt:</u> 17.8.2020	Multizentrisch (94 Studienzentren in Nordamerika, Europa und Asien) <u>Zeitraum der Durchführung:</u> 12/2016 – 08/2020	<u>Primärer Endpunkt:</u> • CMV- Infektionskontrolle <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Aufrechterhaltung der CMV- Infektionskontrolle und -Symptomkontrolle <u>Endpunkte zur Sicherheit:</u> • Unerwünschte Ereignisse • AESI <u>Weitere Endpunkte:</u> • Gesamtüberleben • EQ-5D VAS ^c • SF-36v2
<p>a: Es wurden keine Patienten unter 18 Jahre in die Studie rekrutiert. b: 22 Patienten sind zwischen Woche 3 und Woche 7 der IAT-Behandlung in den Maribavir-Rescue-Arm gewechselt.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt^c; patientenrelevante sekundäre Endpunkte^c
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>c: Es werden ausschließlich die für die Nutzenbewertung identifizierten patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Die vollständige Beschreibung der Studie SHP620-303 ist in Anhang 4-E aufgeführt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: (9, 54)</p>						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1 (Interventionsarm): MBV	Gruppe 2 (Kontrollarm): IAT ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
SHP620-303	MBV 400 mg BID, oral	Ganciclovir (i.v.), Valganciclovir (oral), Foscarnet (i.v.) oder Cidofovir (i.v.) nach Ermessen des Prüfarztes	
<p>a: Die Dosierung erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes entsprechend klinischer Praxis. Eine Kombination von zwei Anti-CMV-Therapien (außer Cidofovir mit Foscarnet) war möglich, sofern der Patient zum Zeitpunkt der Studieneinschreibung bereits zwei verschiedene Therapien erhalten hat und diese als IAT fortgeführt wurden oder sofern die Kombinationstherapie zum Zeitpunkt der Randomisierung initiiert wurde. Bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, konnte eins der beiden Arzneimittel während der Behandlungsphase abgesetzt werden. Eine Anpassung der Dosierung (Reduktion oder Erhöhung) war aus Gründen der Wirksamkeit oder Sicherheit erlaubt. Zudem war ein Wechsel zwischen Ganciclovir und Valganciclovir erlaubt. Nach frühestens 3 Wochen konnten Patienten der Kontrollgruppe in den Maribavir Rescue-Arm wechseln, sofern sie die Kriterien erfüllten und erhielten entsprechend 400 mg Maribavir BID für bis zu 8 Wochen.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: (9, 54)</p>			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-303	Maribavir N = 235	IAT N = 117	Gesamt N = 352
Alter (Jahre), n			
MW (SD)	53,8 (13,39)	51,5 (12,80)	53,0 (13,22)
Median (min, max)	57,0 (19, 79)	54,0 (19, 77)	55,0 (19, 79)
Altersgruppen (Kategorie), n (%)			
12-17	0	0	0
18-44	55 (23,4)	32 (27,4)	87 (24,7)
45-64	126 (53,6)	69 (59,0)	195 (55,4)
≥65	54 (23,0)	16 (13,7)	70 (19,9)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	148 (63,0)	65 (55,6)	213 (60,5)
Weiblich	87 (37,0)	52 (44,4)	139 (39,5)
Ethnie, n (%)			
Kaukasisch	179 (76,2)	87 (74,4)	266 (75,6)
Nicht-kaukasisch oder Afroamerikanisch	29 (12,3)	18 (15,4)	47 (13,4)

Studie SHP620-303	Maribavir N = 235	IAT N = 117	Gesamt N = 352
Ureinwohner einer Pazifikinsel/Hawai	0	0	0
Asiatisch	9 (3,8)	7 (6,0)	16 (4,5)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	0	0
Mehrere	0	0	0
Andere	16 (6,8)	5 (4,3)	21 (6,0)
Nicht angegeben/unbekannt	2 (0,9)	0	2 (0,6)
Ethnische Abstammung, n (%)			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	14 (6,0)	7 (6,0)	21 (6,0)
Nicht-hispanisch oder -lateinamerikanisch	198 (84,3)	95 (81,2)	193 (83,2)
Nicht angegeben	19 (8,1)	12 (10,3)	31 (8,8)
Unbekannt	4 (1,7)	3 (2,6)	7 (2,0)
Größe (cm)			
n	225	112	337
MW (SD)	171,1 (10,86)	170,6 (8,60)	170,9 (10,16)
Median (min, max)	172,0 (142, 198)	172,0 (149, 193)	172,0 (142, 198)
Gewicht (kg)			
n	232	115	347
MW (SD)	75,6 (17,79)	73,1 (19,14)	74,8 (18,26)
Median (min, max)	74,1 (36, 124)	70,0 (59,2; 86,5)	73,1 (61,7; 86,9)
BMI (kg/m²)			
n	223	111	334
MW (SD)	25,9 (5,13)	24,9 (5,55)	25,6 (5,28)
Median (min, max)	25,1 (14; 45)	24,2 (14, 43)	24,8 (14; 45)
Region, n (%)			
Nordamerika	134 (57,0)	71 (60,7)	205 (58,2)
Europa	97 (41,3)	39 (33,3)	136 (38,6)
Asien	4 (1,7)	7 (6,0)	11 (3,1)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (9, 54)			

Die demographischen Charakteristika waren zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Etwaige leichte numerische Unterschiede sind hierbei auf zufällige Schwankungen zurückzuführen.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-303	Maribavir N=235	IAT N=117	Gesamt N=352
Transplantationstyp, n (%)			
SOT	142 (60,4)	69 (59,0)	211 (59,9)
Herz	14 (9,9)	9 (13,0)	23 (10,9)
Lunge	40 (28,2)	22 (31,9)	62 (29,4)
Leber	6 (4,2)	1 (1,4)	7 (3,3)
Pankreas	2 (1,4)	0	2 (0,9)
Darm	1 (0,7)	0	1 (0,5)
Niere	74 (52,1)	32 (46,4)	106 (50,2)
Multiple	5 (3,5)	5 (7,2)	10 (4,7)
HSCT	93 (39,6)	48 (41,0)	141 (40,1)
Autologe	1 (1,1)	0	1 (0,7)
Allogene	92 (98,9)	48 (100,0)	140 (99,3)
Zugrundeliegende Erkrankung			
Leukämie (akute myeloische)	36 (38,7)	18 (37,5)	54 (38,3)
Leukämie (chronisch myeloisch)	2 (2,2)	0	2 (1,4)
Leukämie (akut lymphozytisch)	12 (12,9)	7 (14,6)	19 (13,5)
Lymphom (non-Hodgkin's)	9 (9,7)	4 (8,3)	13 (9,2)
Myelodysplastische Syndrome	11 (11,8)	8 (16,7)	19 (13,5)
Andere myeloische Erkrankungen	2 (2,2)	1 (2,1)	3 (2,1)
Andere	21 (22,6)	10 (20,8)	31 (22,0)
Transplantationsstatus zu Baseline, n (%)			
SOT			
n	142	69	211
Funktionierend mit Komplikationen	12 (8,5)	8 (11,6)	20 (9,5)
Funktionierend	127 (89,4)	61 (88,4)	188 (89,1)
Andere	3 (2,1)	0	3 (1,4)
HSCT			
n	93	48	141
Teilweise transplantiert	4 (4,3)	1 (2,1)	5 (3,5)
Funktionierend mit Komplikationen	11 (11,8)	5 (10,4)	16 (11,3)
Funktionierend	78 (83,9)	42 (87,5)	120 (85,1)

Studie SHP620-303	Maribavir N=235	IAT N=117	Gesamt N=352
CMV Serostatus (SOT), n (%)			
n	142	69	211
D+ R+	11 (7,7)	8 (11,6)	19 (9,0)
D- R+	3 (2,1)	1 (1,4)	4 (1,9)
D+ R-	120 (84,5)	56 (81,2)	176 (83,4)
D- R-	7 (4,9)	3 (4,3)	10 (4,7)
Fehlend	1 (1,4)	1 (0,7)	2 (0,9)
CMV Serostatus (HSCT), n (%)			
n	93	48	141
D+ R+	42 (45,2)	17 (35,4)	59 (41,8)
D- R+	39 (41,9)	26 (54,2)	65 (46,1)
D+ R-	6 (6,5)	3 (6,3)	9 (6,4)
D- R-	5 (5,4)	1 (2,1)	6 (4,3)
Fehlend	1 (1,1)	1 (2,1)	2 (1,4)
Bestätigte akute GVHD, n (%)			
Nein	212 (90,2)	109 (93,2)	321 (91,2)
Ja	23 (9,8)	8 (6,8)	31 (8,8)
Bestätigte chronische GVHD, n (%)			
Nein	229 (97,4)	112 (95,7)	341 (96,9)
Ja	6 (2,6)	5 (4,3)	11 (3,1)
Art der vorbereitenden Konditionierungstherapie, n (%)			
Myeloablativ	47 (51,1)	16 (33,3)	63 (45,0)
Nicht-myeloablativ	17 (18,5)	12 (25,0)	29 (20,7)
Niedrigintensive Konditionierungstherapie	28 (30,4)	17 (35,4)	45 (32,1)
Nicht vorhanden	0	1 (2,1)	1 (0,7)
Fehlend	0	2 (4,2)	2 (1,4)
Änderung der Immunsuppression vor Studienbeginn, n (%)			
Nein	181 (77,0)	80 (68,4)	261 (74,1)
Ja	54 (23,0)	36 (30,8)	90 (25,6)
Fehlend	0	1 (0,9)	1 (0,3)
Anti-Lymphozyten-Behandlung, n (%)			
Nein	135 (57,4)	68 (58,1)	203 (57,7)
Ja	100 (42,6)	49 (41,9)	149 (42,3)

Studie SHP620-303	Maribavir N=235	IAT N=117	Gesamt N=352
Nierenfunktionsstörung, n (%)			
Keine Beeinträchtigung	81 (34,5)	39 (33,3)	120 (34,1)
Mild	71 (30,2)	42 (35,9)	113 (32,1)
Moderat	60 (25,5)	22 (18,8)	82 (23,3)
Schwer	8 (3,4)	3 (2,6)	11 (3,1)
Fehlend	15 (6,4)	11 (9,4)	26 (7,4)
Leberfunktionsstörung, n (%)			
Keine Beeinträchtigung	218 (92,8)	107 (91,5)	325 (92,3)
Grad 1	9 (3,8)	3 (2,6)	12 (3,4)
Grad 2	4 (1,7)	3 (2,6)	7 (2,0)
Grad 3 oder 4	0	0	0
Fehlend	4 (1,7)	4 (3,4)	8 (2,3)
Karnofsky Performance Status			
n	213	108	321
100	37 (15,7)	22 (18,8)	59 (16,8)
90	65 (27,7)	20 (17,1)	85 (24,1)
80	39 (16,6)	29 (24,8)	68 (19,3)
70	43 (18,3)	26 (22,2)	69 (19,6)
60	15 (6,4)	5 (4,3)	20 (5,7)
50	5 (2,1)	1 (0,9)	6 (1,7)
40	6 (2,6)	3 (2,6)	9 (2,6)
30	1 (0,4)	2 (1,7)	3 (0,9)
20	2 (0,9)	0	2 (0,6)
10	0	0	0
0	0	0	0
Fehlend	22 (9,4)	9 (7,7)	31 (8,8)
CMV-DNA-Konzentration im Vollblut oder Plasma (IU/ml) zu Baseline n (%)			
Hoch (Vollblut ≥ 273.000 ; Plasma ≥ 91.000)	14 (6,0)	7 (6,0)	21 (6,0)
Mittel (Vollblut ≥ 27.300 und < 273.000 ; Plasma ≥ 9.100 und < 91.000)	68 (28,9)	25 (21,4)	93 (26,4)
Niedrig (Vollblut ≥ 2.730 und < 27.300 ; Plasma ≥ 910 und < 9.100)	153 (65,1)	85 (72,6)	238 (67,6)
Symptomatische CMV-Erkrankung zu Baseline n (%)			
Asymptomatische CMV-Infektion	214 (91,1)	109 (93,2)	323 (91,8)
Symptomatische CMV-Erkrankung	21 (8,9)	8 (6,8)	29 (8,2)

Studie SHP620-303	Maribavir N=235	IAT N=117	Gesamt N=352
Anteil CMV-Syndrom (nur für Empfänger einer SOT) ^{a, b}	10 (47,6)	7 (87,5)	17 (58,6)
Anteil organinvasive CMV-Erkrankung ^{a, b}	12 (57,1)	1 (12,5)	13 (44,8)
a: Prozentzahlen basieren auf der Anzahl symptomatischer Patienten b: Vorliegen von organinvasiver CMV-Erkrankung und CMV-Syndrom war möglich Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (9, 54)			

Die krankheitsspezifischen Charakteristika waren zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Etwaige numerische Unterschiede sind hierbei auf zufällige Schwankungen zurückzuführen.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen, Zeitrahmen der Behandlung und Beobachtung in Bezug zur Transplantation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-303	Maribavir N = 235	IAT N = 117
Zeit von der Transplantation bis zum Ende des Follow-up (Tage)		
Median (min, max)	315,0 (54, 8.359)	307,0 (42, 2.652)
		Ganciclovir (N = 28) 308,0 (47, 1.471)
		Valganciclovir (N = 28) 354,5 (112, 1.367)
		Foscarnet (N = 47) 307,0 (42, 739)
		Cidofovir oder > 1 IAT (N = 13) 282,0 (194, 2.652)
HSCT		
n	93	48
Median (min, max)	204,0 (54, 2.231)	196,5 (42, 537)
SOT		
n	142	69
Median (min, max)	365,0 (180, 2.652)	401,5 (125; 8.359)

Studie SHP620-303	Maribavir N = 235	IAT N = 117
Zeit von der Transplantation bis zum Beginn der Studienbehandlung (Tage)		
Median (min, max)	181,0 (21, 8.218)	187,0 (20, 2.568)
		Ganciclovir (N = 28) 179,5 (20, 1.310)
		Valganciclovir (N = 28) 213,0 (34, 1.229)
		Foscarnet (N = 47) 185,0 (34, 599)
		Cidofovir oder > 1 IAT (N = 13) 144,0 (37, 2.568)
HSCT		
n	93	48
Median (min, max)	71,0 (21, 2.091)	77,0 (20, 512)
SOT		
n	142	69
Median (min, max)	268,5 (54, 8.218)	250,0 (85, 2.568)
Tage von Beginn der aktuellen CMV-Infektion, bestimmt anhand virologischem Testnachweis, bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Tage)		
MW (SD)	70,5 (85,53)	63,4 (58,16)
Median (min, max)	38,0 (3, 716)	40,0 (3, 312)
HSCT		
n	93	48
MW (SD)	50,8 (56,54)	40,5 (33,80)
Median (min, max)	31,0 (4, 401)	30,5 (3, 190)
SOT		
n	142	69
MW (SD)	83,5 (98,12)	79,3 (65,97)
Median (min, max)	51,0 (3, 716)	52,0 (5, 312)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle:(9, 54, 76); Tabellen im Zusatzanalysendokument: Table 14.1.5.1.1, Table 14.1.5.1.1.2, Table 14.1.5.2.1, Table 14.1.5.2.1.		

Die der zeitliche Rahmen der Behandlung und Nachbeobachtung in Bezug zur Transplantation war in beiden Studienarmen vergleichbar. Etwaige leichte numerische Unterschiede sind hierbei auf zufällige Schwankungen zurückzuführen.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

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 ab 12 Jahren mit einer refraktären CMV-Infektion (mit oder ohne Resistenz) nach einer soliden Organtransplantation (SOT) oder hämatopoetischen 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) (Tabelle 4-13). Die Dosierung erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes entsprechend klinischer Praxis. Eine Kombination von zwei Anti-CMV-Therapien (außer Cidofovir mit Foscarnet) war möglich, sofern der Patient zum Zeitpunkt der Studieneinschreibung bereits zwei verschiedene Therapien erhalten hat und diese als IAT fortgeführt wurden oder sofern die Kombinationstherapie zum Zeitpunkt der Randomisierung initiiert wurde. Eine Anpassung der Dosierung (Reduktion oder Erhöhung) war im IAT-Arm aus Gründen der Wirksamkeit oder Sicherheit erlaubt. Zudem war ein Wechsel zwischen Ganciclovir und Valganciclovir erlaubt. Die Studie wurde in 94 Zentren in Nordamerika, Europa und Asien durchgeführt.

Nach einer zweiwöchigen Screeningphase wurden die Patienten in einem Verhältnis von 2:1 (Maribavir:IAT) auf die beiden Studienarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Transplantationstyp (HSCT vs. SOT) und nach CMV-DNA-Konzentration im Vollblut oder Plasma aus der letzten lokalen oder zentralen Laboruntersuchung mittels qPCR (hoch:mittel:niedrig) (siehe Tabelle 4-16). Die Patienten in der Interventionsgruppe wurden für 8 Wochen mit Maribavir 400 mg zweimal täglich (BID), perorale Applikation, behandelt. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten die jeweilige Anti-CMV-Therapie nach Maßgabe des Arztes für 8 Wochen. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 12 Wochen. Nach 3 Wochen konnten Patienten der Kontrollgruppe in den Maribavir Rescue-Arm wechseln und erhielten entsprechend 400 mg Maribavir BID für bis zu 8 Wochen. Eine schematische Darstellung des Studiendesigns findet sich in Abbildung 4-3.

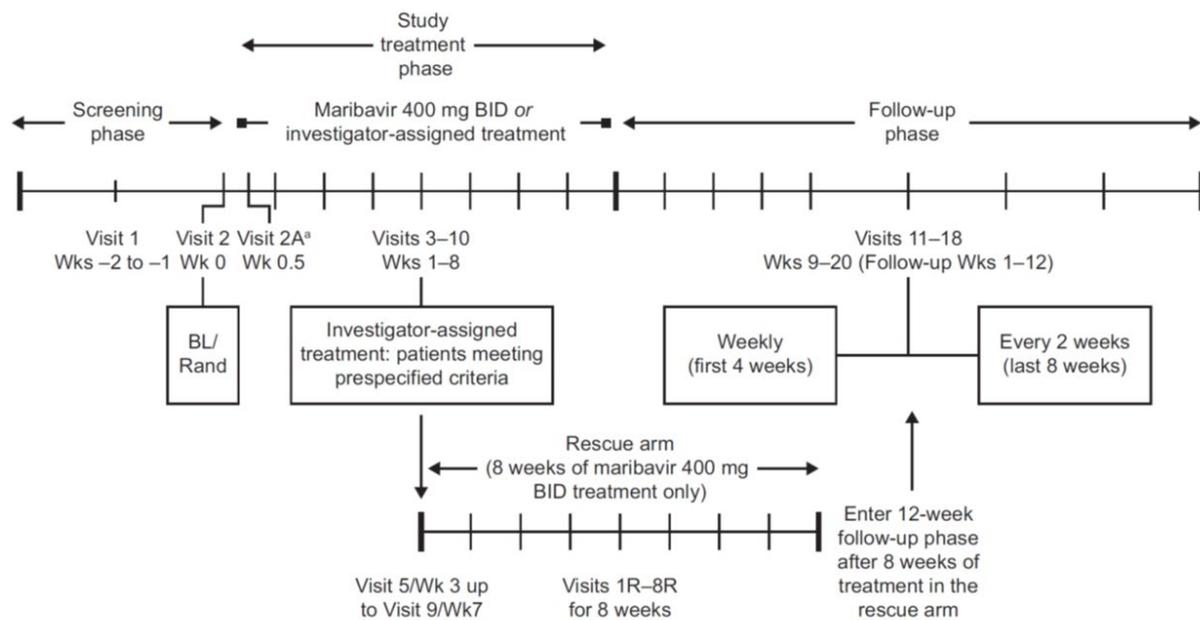


Abbildung 4-3: Schematische Darstellung des Studiendesigns für Studie SHP620-303

Maribavir-Rescue-Arm

Insgesamt sind 22 von 117 Patienten (18,8%) aus dem IAT-Arm der Studie zwischen Woche 3 und Woche 7 in den Maribavir-Rescue-Arm gewechselt. Für einen Wechsel musste mindestens eins der folgenden drei Kriterien erfüllt sein:

1. Erhöhung der CMV-DNA-Konzentration im Vollblut oder Plasma von $\geq 1 \log_{10}$ im Vergleich zu Baseline anhand lokaler oder zentraler Laboruntersuchung mittels qPCR (es wurden die Ergebnisse derselben Labore verglichen).

2. Gewebe-invasive CMV-Erkrankung lag nach einer Behandlung von mindestens drei Wochen vor und beide der folgenden Kriterien waren erfüllt:

- Reduktion der CMV-DNA-Konzentration im Vollblut oder Plasma von $< 1 \log_{10}$ im Vergleich zu Baseline anhand lokaler oder zentraler Laboruntersuchung mittels qPCR (es wurden die Ergebnisse derselben Labore verglichen) UND
- Keine 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

3. Nicht-Erreichen einer CMV-Infektionskontrolle (es wurden die Ergebnisse derselben Labore verglichen), so dass eine weiterführende anti-CMV Behandlung erforderlich ist UND Vorliegen einer Intoleranz gegen die IAT, definiert durch Erfüllung von einem der nachfolgenden Kriterien:

- Akuter Anstieg der Serum-Kreatininkonzentration (SCr) von mindestens 50 % im Vergleich zu Baseline, welcher auf die Toxizität der Behandlung (Cidofovor, Foscarnet) zurückzuführen ist.
- Entwicklung einer hämorrhagischen Zyste unter Behandlung mit Cidofovir oder Foscarnet.
- Entwicklung einer Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl [ANC] von $< 500/\text{mm}^3$) unter Behandlung mit Ganciclovir oder Valganciclovir.

In der nachfolgenden Tabelle 4-18 sind die Gründe für einen Wechsel der einzelnen Studienteilnehmer in den Maribavir-Rescue-Arm aufgeführt:

Tabelle 4-18: Gründe für einen Wechsel in den Maribavir-Rescue-Arm

IAT-Typ	Zutreffendes Kriterium	Details des Wechselgrundes
GCV	3 (ANC)	ANC 460/mm ³
GCV	1	Anstieg CMV-DNA von 4.9 log auf 5.9 log
VGCV	2	new onset TID during study (bx confirmed)
GCV	1	Anstieg CMV-DNA von 4.37 log auf 5.54 log
FOS	3 (SCr)	Anstieg SCr von 1.6 auf 2.7 mg/dL
FOS	3 (SCr)	Anstieg SCr von 1.2 auf 1.93 mg/dL
FOS	3 (SCr)	Anstieg SCr von 1.86 auf 3.47 mg/dL
CDV	3 (SCr)	Anstieg SCr von 1.0 auf 2.0 mg/dL
FOS	3 (SCr)	Anstieg SCr von 1.5 auf 3.0 mg/dL
VGCV	3 (ANC)	ANC 350/mm ³
FOS	3 (SCr)	Anstieg SCr von 0.73 auf 1.19 mg/dL
GCV	3 (ANC)	ANC 200/mm ³
GCV	3 (ANC)	ANC 300/mm ³
CDV	2	Verschlechterung der Gewebe-invasiven Erkrankung
FOS	3 (SCr)	Anstieg SCr von 1.32 auf 2.06 mg/dL
CDV	1	Anstieg CMV-DNA von 3.5 log auf 5.9 log
FOS	1	Anstieg CMV-DNA von 3.6 log auf 4.9 log
GCV	2	Neue Gewebe-invasive CMV-Erkrankung (Biopsie)
VGCV	3 (ANC)	ANC 370/mm ³
FOS	3 (SCr)	Anstieg SCr von 141 auf 205 mmol/L
CDV	3 (SCr)	Anstieg SCr von 87 auf 132 mmol/L
VGCV	3 (ANC)	ANC 329/mm ³
ANC: absolute neutrophile count, absolute Neutrophilenzahl, SCr: serum creatinine, Serum-Kreatininkonzentration		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Patientencharakteristika

Die demographischen Charakteristika waren in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-15).

Das mittlere Alter in der Studienpopulation betrug 53,8 Jahre (Median: 57,0 Jahre) im Maribavir-Arm und 51,5 Jahre (Median: 54,0 Jahre) im IAT-Arm. Die Mehrheit der Studienteilnehmer war zwischen 44-64 Jahre alt (Maribavir: 53,6 %; IAT: 59,0 %). Jeweils 23,4 % (Maribavir) bzw. 27,3 % (IAT) der Studienteilnehmer waren 18-44 Jahre alt. Während 23 % der Teilnehmer im Maribavir-Arm über 64 Jahre alt war, entfielen 13,7 % der Teilnehmer im IAT-Arm auf diese Altersgruppe. Kein Studienteilnehmer war jünger als 18 Jahre.

Die Studienpopulation war mehrheitlich männlich (Maribavir: 63 %; IAT: 55,6 %). Das Gewicht der Patienten lag zwischen 36 kg und 124 kg (Median: 74,1 kg) im Maribavir-Arm und zwischen 39 kg und 131 kg (Median: 70,0 kg) im IAT-Arm. Der Body-Mass-Index betrug im Mittel 25,9 (Median: 25,1) für Patienten im Maribavir-Arm und 24,9 (Median: 24,2) für Patienten im IAT-Arm.

Die meisten Patienten waren von kaukasischer Ethnizität (Maribavir: 76,2 %; IAT: 74,4 %). 12,3 % (Maribavir) bzw. 15,4 % (IAT) der Patienten waren nicht-weiß oder afroamerikanisch, 3,8 % bzw. 6,0 % waren asiatisch. Die meisten Patienten kamen aus der Region Nordamerika (Maribavir: 57,0 %; IAT: 60,7 %). Aus Europa stammten 41,3 % (Maribavir) bzw. 33,3 % (IAT) der Patienten.

Auch die krankheitsspezifischen Charakteristika waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-16).

Alle Studienteilnehmer waren refraktär zu mind. einer vorherigen Anti-CMV-Therapie. Sowohl Patienten mit solider Organtransplantation (59,9 %) als auch mit hämatologischer Stammzelltransplantation (40,1 %) waren ausreichend repräsentiert. Über die Hälfte der SOT entfielen auf Nierentransplantationen (50,2 %), gefolgt von Lungen- (29,4 %) und Herztransplantationen (10,9 %). Bis auf einen Studienteilnehmer lagen nur allogene HSCT vor. Hierbei wurde die HSCT hauptsächlich aufgrund einer akuten myeloiden Leukämie (AML) (Maribavir: 38,7 %; IAT: 37,5 %) durchgeführt. Bei beiden Transplantationstypen (SOT und HSCT) war die Funktionsfähigkeit der Transplantate bei der überwiegenden Mehrheit der Teilnehmer gegeben (Maribavir: 89,4 % SOT, 83,9 % HSCT; IAT: 88,4 % SOT; 87,5 % HSCT). Eine akute oder chronische GVHD lag nur bei wenigen Studienteilnehmern vor (siehe Tabelle 4-16).

Der Spender/Empfänger CMV-Serostatus war für die überwiegende Mehrheit der Empfänger einer SOT Spender positiv/Empfänger negativ (D+R-), mit 84,5 % der Patienten des Maribavir-Arms und 81,2 % der Patienten des IAT-Arms. Gefolgt von D+R+ (Maribavir: 7,7 %; IAT: 11,6 %), D-R- (Maribavir: 4,9 %; IAT: 4,3 %) und D-R+ (Maribavir: 2,1 %; IAT: 1,4 %). Unter den Empfängern einer HSCT waren die meisten Studienteilnehmer Spender

negativ/Empfänger positiv (D-R+) mit 41,9 % der Patienten des Maribavir-Arms und 54,2 % der Patienten des IAT-Arms. Gefolgt von D+R+ (Maribavir: 45,2 %; IAT: 35,4 %), D+R- (Maribavir: 6,5 %; IAT: 6,3 %) und D-R- (Maribavir: 5,4 %; IAT: 2,1 %).

Zu Baseline lag eine symptomatische CMV-Erkrankung bei 8,9 % der Patienten des Maribavir-Arms und 6,8 % der Patienten des IAT-Arms vor. Hiervon waren im Maribavir-Arm 47,6 % von einem CMV-Syndrom betroffen (nur in SOT Empfängern diagnostiziert) 57,1 % litten an einer organinvasiven CMV-Erkrankung (es konnte CMV-Syndrom und organinvasive CMV-Erkrankung zeitgleich diagnostiziert werden). Im IAT-Arm waren 87,5 % von einem CMV-Syndrom betroffen, 12,5 % litten an einer organinvasiven Erkrankung. Die restlichen Studienteilnehmer (91,8 %) litten zu Baseline an einer asymptomatischen CMV-Infektion (Maribavir: 91,1 %; IAT: 93,2 %).

Ungefähr ein Drittel der Studienteilnehmer wiesen zur Baseline eine normale Nierenfunktion auf. Ein weiteres Drittel zeigte milde Beeinträchtigungen. Die Verteilung der normalen und mild beeinträchtigten Nierenfunktion war über beide Behandlungsgruppen vergleichbar. Der Anteil an Teilnehmern mit moderater Beeinträchtigung der Nierenfunktion war höher im Maribavir- als im IAT-Arm (25,5 %; 18,0 %). Die Leberfunktion war bei der Mehrheit der Patienten nicht beeinträchtigt (Maribavir: 92,8 %; IAT: 91,5 %). 3,4 % bzw. 2,0 % der Studienteilnehmer wiesen Beeinträchtigungen der Leberfunktion der Grade 1 bzw. 2 auf. Der Kanofsky-Performance-Score zeigte, dass in der Studienpopulation eine weite Verteilung von verschiedenen Beeinträchtigungen vorlag. Diese war in den beiden Studienarmen gleichverteilt. 60 % der Studienteilnehmer wiesen einen KPS von über 80 auf.

Seit der Transplantation waren bei den Studienteilnehmern im Maribavir-Arm bzw. IAT-Arm im Median (min, max) 181,0 Tage (21, 8.218) bzw. 187,0 Tage (20, 2.568) bis zum Beginn der Studienbehandlung vergangen (siehe Tabelle 4-17). Dies entspricht jeweils einem Zeitraum von etwa sechs Monaten. Bis zum Ende des Follow-up vergingen für die Studienteilnehmer unter Behandlung mit Maribavir bzw. IAT in etwa weitere vier Monate. Insgesamt betrug die Zeit von der Transplantation bis zum Ende des Follow-up im Median 315,0 Tage (54, 8.359) im Maribavir-Arm und 307,0 Tage (42, 2.652) im IAT-Arm, was jeweils etwa elf Monaten entspricht. Im Durchschnitt bestand die CMV-Infektion mittels virologischem Testnachweis bei Patienten im Maribavir-Arm 70,5 Tage (Median: 38,0; min, max: 3, 716) und bei Patienten im IAT-Arm 63,4 Tage (Median: 40,0; min, max: 3; 312) bis die erste Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die Beobachtungsdauer der Patienten im Maribavir-Arm und im IAT-Arm im Rahmen der Studie SHP620-303 war vergleichbar. Im Median (min, max) wurden die Patienten im Maribavir-Arm bzw. im IAT-Arm 141,0 Tage (1, 217) bzw. 141,0 (1, 286) beobachtet.

Die Patienten im Maribavir-Arm wurden im Median (min, max) 57,0 Tage (2, 64) behandelt. Im Vergleich dazu war die Behandlungsdauer der Patienten im IAT-Arm kürzer und betrug im Median 34,0 Tage (4, 64).

Tabelle 4-19: Patientenfluss und Behandlungs-/Beobachtungsdauer

Studie SHP620-303	Maribavir N = 235	IAT N = 117
Beobachtungsdauer (Tage), ITT-Population		
n	235	117
MW (SD)	129,8 (34,41)	125,7 (53,48)
Median (min, max)	141,0 (1, 217)	141,0 (1, 286)
Behandlungsdauer (Tage), Safety-Population definiert als Anzahl Tage zwischen dem Datum der ersten und dem Datum der letzten Dosis der Studienmedikation		
n	230 ^a	114 ^a
MW (SD)	52,5 (11,81)	36,0 (18,06)
Median (min, max)	57,0 (2, 64)	34,0 (4, 64)
Behandlungsdauer (Tage), Safety-Population definiert als Anzahl Tage, an denen mind. eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde		
n	230 ^a	114 ^a
MW (SD)	48,6 (13,82)	31,2 (16,91)
Median (min, max)	55,0 (1, 60)	28,0 (3; 59)
<p>a: Jeweils ein Patient pro Behandlungsarm hat die Studie vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation abgebrochen. Für zwei Patienten im IAT-Arm (Valganciclovir) und vier Patienten im Maribavir-Arm lagen keine eDiary-Daten zur Erfassung der oral zu verabreichenden Medikamente vor.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: (9)</p>		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SHP620-303	ja	nein	nein	nein	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Evidenzstufe der Studie SHP620-303

Für die Nutzenbewertung von Maribavir in der vorliegenden Indikation wurde das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Maribavir im Anwendungsgebiet auf Grundlage der multizentrischen parallelen randomisierten offenen Phase 3 Studie SHP620-303 der Evidenzstufe Ib bestimmt.

Der hohen Planungs- Durchführungs- und Auswertungsqualität unter Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin stehen das darreichungsbedingte offene Studiendesign, die notwendige Operationalisierung einiger Wirksamkeitsendpunkte unter Einschluss des Studienabbruchs sowie die ethisch begründete Möglichkeit für Patienten des Kontrollarms, nach 3 Wochen in den Rescue-Arm mit der Studienmedikation zu wechseln, gegenüber.

Der Übergang in den Rescue-Arm war zulässig, nachdem der medizinische Monitor der Studie den Antrag des Prüfarztes geprüft und die Eignung des Probanden für den Rescue-Arm bestätigt hat (Kriterien, die für den Wechsel in den Rescue-Arm erfüllt sein mussten, sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben). Probanden, die nicht in der Lage waren, die Einnahme der vom Prüfer zugewiesenen Anti-CMV-Behandlung aufgrund mangelnder antiviraler Aktivität und/oder Unverträglichkeit der zugewiesenen Behandlung fortzusetzen und die die Zulassungskriterien für die Teilnahme am Maribavir-Rescue-Arm nicht erfüllen, wurden nach Ermessen des Prüfarztes behandelt.

Aus den Kriterien für den Wechsel in den Rescue-Arm wird ersichtlich, dass insbesondere hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte durch den Wechsel keine Verzerrung zu erwarten ist. Für die Endpunkte zur Lebensqualität oder Sicherheit ist ebenfalls von einem geringen bis mittleren Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Möglichkeit zum Wechsel lediglich die Situation in der zu erwartenden Versorgungsrealität widerspiegelt und der Wechsel nicht willkürlich, sondern nach objektiven klinischen und vorab definierten Kriterien erfolgt.

Insgesamt ist deshalb von einer mittleren bis hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Validität der Endpunkte

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte der Studie SHP620-303 erlauben eine valide Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir in der vorliegenden Indikation. Bei den herangezogenen Wirksamkeitsendpunkten Gesamtüberleben, CMV-Infektionskontrolle und CMV-Symptomkontrolle handelt es sich um objektiv erhobene Parameter, die auf etablierten Kriterien folgender labortechnischer und klinischer Diagnostik beruhen. Die Erhebung der Sicherheitsendpunkte erfolgte nach anerkannten internationalen Standards und ist deshalb hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Validität ebenfalls uneingeschränkt für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet. Insgesamt ergeben sich für die Endpunkte zur Erfassung der Lebensqualität sowie in der Endpunktkategorie Morbidität für den Endpunkt CMV-Symptomkontrolle Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Für alle anderen Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Endpunkte für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Endpunkt	Studie SHP620-303
Mortalität	
Gesamtüberleben	In der Studie erhoben
Morbidität	
CMV-Infektionskontrolle	In der Studie erhoben
CMV-Symptomkontrolle	In der Studie erhoben
EQ-5D VAS	In der Studie erhoben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36v2	In der Studie erhoben
Sicherheit	
Zeit bis zum ersten UE: Gesamtrate sowie nach SOC und PT	In der Studie erhoben
Zeit bis zum ersten SUE: Gesamtrate sowie nach SOC und PT	In der Studie erhoben
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Gesamtrate sowie nach SOC und PT	In der Studie erhoben
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von SUE: Gesamtrate sowie nach SOC und PT	In der Studie erhoben

Endpunkt	Studie SHP620-303
Zeit bis zum ersten schweren UE: Gesamtrate sowie nach SOC und PT	In der Studie erhoben
Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE von besonderem Interesse (AESI): Gesamtrate sowie für alle Klassen Gesamtrate und mit schwerer Ausprägung ^a	In der Studie erhoben
Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE von besonderem Interesse (AESI)	In der Studie erhoben
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: AESI-Klasse bezeichnet einzelne AESI (z. B. Neutropenie, Dysgeusie)	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
SHP620-303	<p>Das Gesamtüberleben ist ein sekundärer Endpunkt der Studie SHP620-303.</p> <p><u>Definition:</u> Das Gesamtüberleben ist als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache definiert. Alle Todesfälle werden während der Behandlungsphase und der Follow-up-Phase bis zum Ende der Studie erfasst.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten die zum Ende der Follow-up-Phase am Leben sind, die Studie abgebrochen haben oder dauerhaft für die Nachbeobachtung verloren gegangen sind (lost to follow-up) werden zum letzten Kontaktzeitpunkt zensiert.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analyse des Gesamtüberleben erfolgte in der ITT-Population mittels der Kaplan-Meier-Methode. Der Vergleich zwischen den Studienarmen erfolgte mittels eines zweiseitigen Log-Rank-Tests. Das HR, einschließlich des dazugehörigen 95 %-KI, wurde mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Transplantationstyps (SOT oder HSCT) und der CMV-DNA-Konzentration im Blutplasma zu Baseline als Stratifizierungsfaktoren berechnet.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHP620-303	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben handelt es sich um einen eindeutig und objektiv zu erhebenden Endpunkt, sodass das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-303	Maribavir N = 235	IAT N = 117	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Tage)			
Ereignisse, n (%)	27 (11,5)	13 (11,1)	1,14
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (186,0; nicht schätzbar)	182,0 (177,0; nicht schätzbar)	(0,549; 2,357) 0,647
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Hazard Ratio und Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode berechnet. Quelle: (9)			

Beim Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

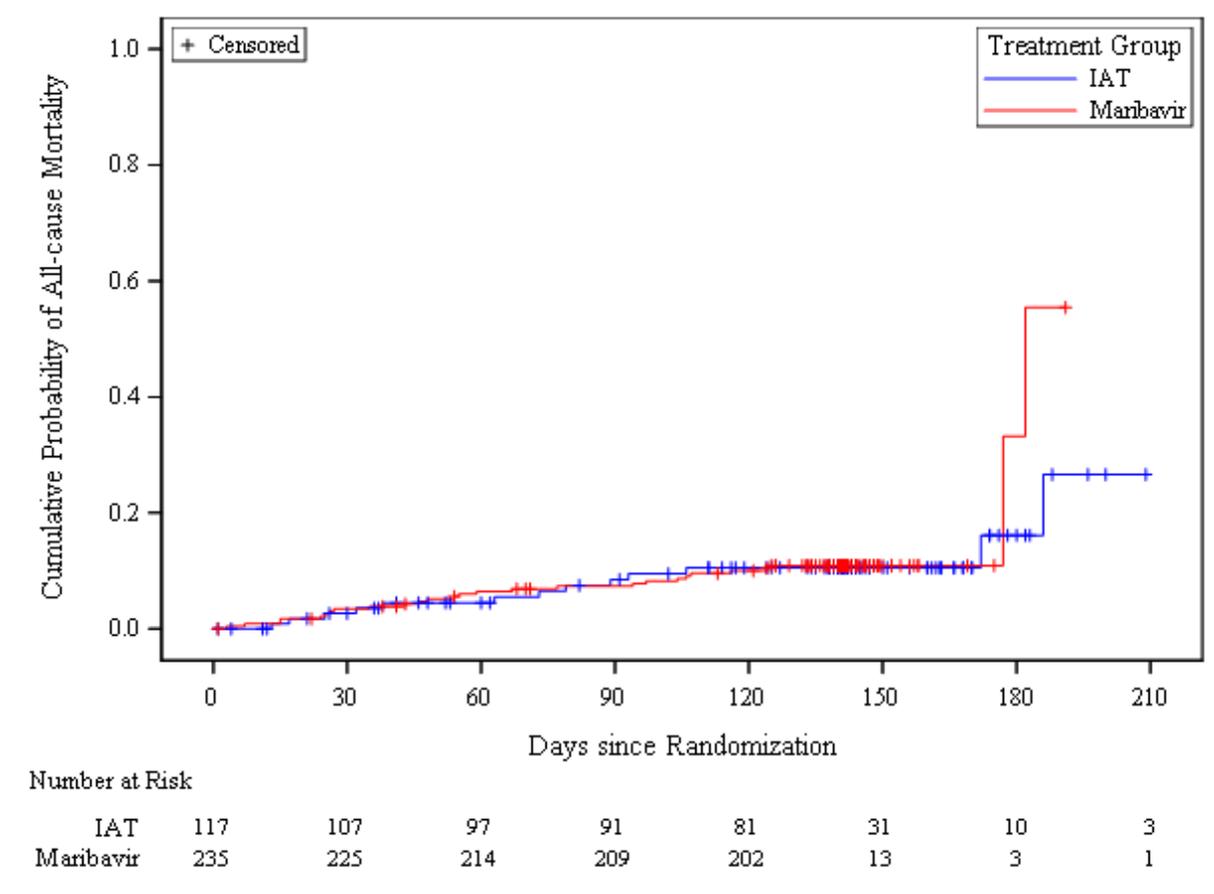


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Gesamtüberleben). Quelle: (9)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 CMV-Infektionskontrolle - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von CMV-Infektionskontrolle

Studie	Operationalisierung
SHP620-303	<p>Die CMV-Infektionskontrolle zu Woche 8 ist der primäre Endpunkt der Studie SHP620-303. Die Aufrechterhaltung der CMV-Infektionskontrolle von Woche 8 bis Woche 12, 16 und 20 ist Teil von zwei zusammengesetzten Endpunkten der Studie SHP620-303 und wird im Rahmen der Nutzenbewertung als einzelner Endpunkt zusammen mit dem primären Endpunkt der Studie präsentiert (im CSR Aufrechterhaltung der CMV-Infektions- und -Symptomkontrolle zu verschiedenen Zeitpunkten: Confirmed CMV Viremia Clearance and CMV Infection Symptom Control at Week 8, Followed by Maintenance of Treatment Effect at Week 16 und Maintenance of CMV Viremia Clearance and CMV Infection Symptom Control Achieved at the End of Week 8 Through Weeks 12 and 20).</p> <p><u>Definition:</u> Die CMV-Infektionskontrolle nach 8 Wochen ist definiert als eine CMV-DNA-Konzentration im Blutplasma < 137 IU/ml (LLOQ) an zwei aufeinanderfolgenden Visiten post Baseline im Abstand von mindestens fünf Tagen, unabhängig davon ob die Studienmedikation vor Ende der Behandlungsphase (8 Wochen) abgesetzt wurde. Die Messung der CMV-DNA-Konzentration erfolgte während der Behandlungsphase und der Follow-up-Phase wöchentlich mittels kommerziell verfügbarer Testkits (COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test) in einem Zentrallabor.</p> <p><u>Responder bzw. Non-Responder:</u> Unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation über 8 Wochen erhielten, galten die Patienten als Responder, wenn zu Woche 8 eine CMV-Infektionskontrolle vorlag. Zu Woche 12, 16 und 20 wurden die Patienten als Responder gewertet, wenn der zum Ende der Behandlungsphase erreichte Effekt weiterhin bestand. Um als Responder zu gelten, durften die Patienten weiterhin zu keinem Zeitpunkt eine nicht-randomisierte Anti-CMV-Medikation erhalten haben.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analyse der CMV-Infektionskontrolle nach 8 Wochen erfolgte in der ITT-Population für die Responder. Das nach Transplantattyp (SOT oder HSCT) und CMV-DNA-Konzentration im Blutplasma zu Baseline adjustierte RR [95%-KI] wurde mittels der Mantel-Haenszel-Methode unter Berücksichtigung jener Patienten berechnet, für die Angaben zu beiden Stratifizierungsfaktoren vorlagen.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	
Quelle: (54)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CMV-Infektionskontrolle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHP620-303	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim vorliegenden Endpunkt handelt es sich um einen Laborparameter, der in einem Zentrallabor mittels kommerziell erhältlicher Testkits erhoben wurde. Die standardisierte und zentralisierte Erhebung sichert ein geringes Verzerrungsrisiko, sodass das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt CMV-Infektionskontrolle für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für CMV-Infektionskontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-303	Maribavir N = 235	IAT N = 117	Risk Ratio* (0,95-KI) p-Wert
CMV-Infektionskontrolle, Woche 8			
Ereignisse, n (%)	131 (55,7)	28 (23,9)	2,373 (1,687; 3,338) < 0,001
CMV-Infektionskontrolle, Woche 8 bis einschließlich Woche 12			
Ereignisse, n (%)	53 (22,6)	12 (10,3)	2,332 (1,306; 4,164) 0,002
CMV-Infektionskontrolle, Woche 8 bis einschließlich Woche 16			
Ereignisse, n (%)	44 (18,7)	12 (10,3)	1,932 (1,068; 3,494) 0,022
CMV-Infektionskontrolle, Woche 8 bis einschließlich Woche 20			
Ereignisse, n (%)	44 (18,7)	11 (9,4)	2,103 (1,138; 3,889) 0,012
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *Mantel-Haenszel-Methode (Strata Transplantat-Typ und Baseline-Plasma-CMV-DNA-Konzentration) für Risk Ratio, Konfidenzintervall und p-Wert. Quelle: (9, 76); Tabelle im Zusatzanalysendokument: Table st00889_14.2.3.3.1			

Beim Endpunkt CMV-Infektionskontrolle zeigte sich zu Woche 8 statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Maribavir. Auch der Anteil der Patienten, die nach Erreichen der CMV-Infektionskontrolle zu Woche 8 diese bis zu Woche 12, 16 und 20 beibehielten, war bei Patienten im Maribavir-Arm zu allen genannten Zeitpunkten im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.2 CMV-Symptomkontrolle - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von CMV-Symptomkontrolle

Studie	Operationalisierung
SHP620-303	<p>Die CMV-Symptomkontrolle ist Teil von zwei zusammengesetzten sekundären Endpunkten der Studie SHP620-303 und wird im Rahmen der Nutzenbewertung als einzelner Endpunkt präsentiert (im CSR Aufrechterhaltung der CMV-Infektions- und -Symptomkontrolle zu verschiedenen Zeitpunkten: Confirmed CMV Viremia Clearance and CMV Infection Symptom Control at Week 8, Followed by Maintenance of Treatment Effect at Week 16 und Maintenance of CMV Viremia Clearance and CMV Infection Symptom Control Achieved at the End of Week 8 Through Weeks 12 and 20).</p> <p><u>Definition:</u> Im Rahmen der CMV-Symptomkontrolle wurden die Veränderungen hinsichtlich eines zu Baseline vorliegenden CMV-Syndroms bzw. einer CMV-Organerkrankung während der Behandlungsphase und der Follow-up-Phase wöchentlich bis zum Abklingen des Ereignisses dokumentiert. Patienten die zu Baseline kein CMV-Syndrom bzw. keine CMV-Organerkrankung aufwiesen wurden wöchentlich auf das Auftreten dieser Ereignisse hin untersucht. Bei Feststellung eines CMV-Syndroms bzw. einer CMV-Organerkrankung wurden die Patienten hinsichtlich der Veränderung der Symptomlast im wöchentlichen Rhythmus bis zum Abklingen der Ereignisse beobachtet.</p> <p>Bei Patienten, die zu Studienbeginn symptomatisch waren, erfolgte die Bewertung der Symptomlast anhand folgender festgelegter Optionen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ereignis abgeklungen 2. Verbesserung 3. Keine Veränderung 4. Verschlechterung <p>Bei Patienten, die zu Studienbeginn asymptomatisch waren, wurde das Auftreten einer neuen gewebeinvasiven CMV-Erkrankung oder eines CMV-Syndroms nach Beginn der Studienbehandlung durch den Prüfarzt geprüft und die Symptomlast bei allen nachfolgenden Besuchen erfasst.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch den Prüfarzt.</p> <p><u>Responder bzw. Non-Responder:</u> Unabhängig davon ob sie die Studienmedikation über 8 Wochen erhielten, galten die Patienten als Responder, wenn sich die CMV-assoziierte Symptomatik zu Woche 8 verbessert hatte oder abgeklungen war (symptomatische Patienten zu Baseline), bzw. keine CMV-assoziierte Symptomatik neu aufgetreten war (asymptomatische Patienten zu Baseline). Zu Woche 12, 16 und 20 wurden die Patienten als Responder gewertet, wenn der zum Ende der Behandlungsphase (Woche 8) erreichte Effekt (Responder Status) weiterhin bestand.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analyse der CMV-Symptomkontrolle erfolgte in der ITT-Population zu Woche 8 (Ende der Behandlungsphase) und zu den Wochen 12, 16 und 20. Das adjustierte RR [95 %-KI] einschließlich p-Wert wurden mittels der Mantel-Haenszel-Methode nach einer Adjustierung für den Transplantattyp (SOT oder HSCT) und der CMV-DNA-Konzentration im Blutplasma zu Baseline unter Berücksichtigung jener Patienten berechnet, für die Angaben zu beiden Stratifizierungsfaktoren vorlagen.</p>
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (54)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CMV-Symptomkontrolle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHP620-303	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim vorliegenden Endpunkt handelt es sich um einen Teil von zwei zusammengesetzten Endpunkten der Studie SHP620-303, die aus a) einem Laborparameter, der in einem Zentrallabor mittels kommerziell erhältlicher Testkits erhoben wurde, und b) der durch den Prüfarzt erhobenen Symptomkontrolle bestehen. Durch die fehlende Verblindung des Prüfarztes lässt sich eine Verzerrung nicht ausschließen, sodass in der Gesamtschau das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt CMV-Symptomkontrolle für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für CMV-Symptomkontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-303	Maribavir N = 235	IAT N = 117	Risk Ratio* (0,95-KI) p-Wert
CMV-Symptomkontrolle, Woche 8			
Ereignisse, n (%)	224 (95,3)	109 (93,2)	1,025 (0,967; 1,086) 0,362
CMV-Symptomkontrolle, Woche 8 bis einschließlich Woche 12			
Ereignisse, n (%)	215 (91,5)	101 (86,3)	1,062 (0,977; 1,154) 0,120
CMV-Symptomkontrolle, Woche 8 bis einschließlich Woche 16			
Ereignisse, n (%)	212 (90,2)	96 (82,1)	1,103 (1,002; 1,213) 0,025
CMV-Symptomkontrolle, Woche 8 bis einschließlich Woche 20			
Ereignisse, n (%)	211 (89,8)	96 (82,1)	1,097 (0,997; 1,207) 0,036
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Die Anzahl der zu Baseline symptomatischen Patienten ist in Tabelle 4-16 angegeben. *Mantel-Haenszel-Methode (Strata Transplantat-Typ und Baseline-Plasma-CMV-DNA-Konzentration) für Risk Ratio, Konfidenzintervall und p-Wert. Quelle: (76); Tabelle im Zusatzanalysendokument: Table 14.2.6.1			

Die Anzahl der Patienten, die zu Baseline symptomatisch waren ist in Tabelle 4-16 dargestellt (Maribavir, n (%): 21 (8,9); IAT, n (%): 8 (6,8)).

Beim Endpunkt CMV-Symptomkontrolle zeigten sich zu Woche 8 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch der Anteil der Patienten, die nach Erreichen der CMV-Symptomkontrolle in Woche 8 diese bis zu Woche 12 beibehielten, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Jedoch war der Anteil der Patienten, die nach Erreichen der CMV-Symptomkontrolle zu Woche 8 diese bis zu Woche 16 und 20 beibehielten, bei Patienten mit Maribavir im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.3 EQ-5D VAS - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
SHP620-303	<p>Die EQ-5D VAS ist ein explorativer Endpunkt der Studie SHP620-303.</p> <p><u>Definition:</u> Der EQ-5D ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität in gesundheitsökonomischen Betrachtungen. Er besteht aus zwei Teilbereichen: einem Fragebogen (EQ-5D-3L-Fragebogen) und einer VAS (32). Mit dem Fragebogen beurteilen die Patienten ihre Lebensqualität anhand von fünf Dimensionen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mobilität 2. Die Fähigkeit für sich selbst zu sorgen 3. Die Fähigkeit alltägliche Tätigkeiten durchzuführen 4. Schmerzen/körperliche Beschwerden 5. Angst/Niedergeschlagenheit. <p>Die Patienten bewerten die fünf Dimensionen mittels einer 3-Punkteskala (1=keine Probleme, 2=moderate Probleme, 3=ernsthafte Probleme). Insgesamt sind 243 verschiedene Antworten möglich.</p> <p>Die VAS ist eine senkrechte Skala, auf der Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (besten Gesundheitszustand) selbst einschätzen und eintragen können.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung des EQ-5D, einschließlich der VAS, erfolgte während der Behandlungsphase zu den Tagen 0 (Baseline; Woche 0), 28 (Woche 4) und 56 (Woche 8), sowie während der Follow-up-Phase zu den Tagen 84 (Woche 12), 112 (Woche 16) und 140 (Woche 20).</p> <p><u>Präsentation:</u> Dargestellt werden die Ergebnisse für die EQ-5D VAS in der Endpunktkategorie Morbidität als Maß für den Gesundheitszustand des Patienten (MWD [95%-KI]).</p> <p>MMRM-Analyse: Die Analyse des longitudinal erhobenen Gesundheitszustands erfolgte mittels MMRM unter Einschluss des Patienten als zufälligem Effekt zu Woche 8. Für diese Analysen wurden Patienten der randomisierten Population berücksichtigt, die zu Baseline einen Wert aufwiesen und die mindestens an einer Visite nach Baseline teilnahmen. Die Ergebnisse der MMRM-Analyse wurden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Zusätzlich wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Je nach Effektrichtung wurde eine</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen.</p> <p>Dargestellt wurden die Ergebnisse der MMRM-Analysen zum Ende der Behandlungsphase (Tag 56 bzw. Woche 8) und zum Ende der Follow-up-Phase (Tag 140 bzw. Woche 20).</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analyse erfolgte in der ITT-Population bei Patienten mit Baseline- plus mindestens einem Post-Baseline-Wert. Die Berechnung der Rücklaufquoten basierte auf der Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt lebenden Patienten.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	
Quelle: (54)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHP620-303	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die patientenberichteten Endpunkte wurden ausschließlich etablierte und validierte Instrumente herangezogen. Zwar erfolgte die Festlegung der Auswertungsmethodik post-hoc, allerdings folgte diese Festlegung der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beschlossenen Dossieranforderungen (eine Schwelle von 15 % entsprechend der Dossievorlage), sodass hieraus kein erhöhtes Verzerrungspotenzial abgeleitet werden kann. Da die Rücklaufquote jedoch früh im Studienverlauf unter 70% lag und eine systematische Ursache für die fehlenden Werte nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes in der Gesamtschau als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-303	Maribavir N = 235	IAT N = 117	LS Mittelwert- Differenz* (0,95-KI) p-Wert Hedge's g (0,95-KI)
EQ5D – VAS MMRM, Woche 8			
Rücklaufquote: n (%)	146 (62,1)	42 (35,9)	0,72
LS Mittelwert (SE)	0,72 (1,46)	0,00 (2,50)	(-4,78; 6,22)
			0,7973
			0,04
			(-0,30; 0,39)
EQ5D – VAS MMRM, Woche 20			
Rücklaufquote: n (%)	136 (57,9)	40 (34,2)	-2,56
LS Mittelwert (SE)	3,76 (1,49)	6,32 (2,58)	(-8,24; 3,09)
			0,3740
			-0,15
			(-0,50; 0,21)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			
*Es wurden Studienteilnehmer mit mindestens einem Post-Baselinewert in die Analyse eingeschlossen; LS-Mittelwerte, LS-Mittelwert-Differenzen, 0,95-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden ermittelt unter Verwendung eines Gemischten Modells, welches die Behandlungsgruppe und die Randomisierungs-Strata (Transplantat-Typ, Baseline-Plasma-CMV-Konzentration), Visit und die Interaktion zwischen Behandlung und Visit als feste Effekte und Studienteilnehmer als zufälliger Effekt verwendet.			
Quelle: (76); Tabelle im Zusatzanalysendokument: Table 14.2.3.22.1			

Der Endpunkt EQ-5D VAS zeigte in den Wochen 8 und 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 SF-36v2 - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von SF-36v2

Studie	Operationalisierung
SHP620-303	<p>Der SF-36v2 ist ein explorativer Endpunkt der Studie SHP620-303.</p> <p>Definition: Der SF-36v2 ist eines der international gebräuchlichsten generischen Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Mit seinen 36 Fragen ist der SF-36v2 ein multidimensionales Messinstrument für den selbsteingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand bzw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er beinhaltet Skalen, die acht Dimensionen von Gesundheit abbilden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Körperliche Funktionsfähigkeit 2. Körperliche Rollenfunktion 3. Körperliche Schmerzen 4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung 5. Vitalität 6. Soziale Funktionsfähigkeit 7. Emotionale Rollenfunktion 8. Psychisches Wohlbefinden <p>Zusätzlich werden zwei Komponentenscores dargestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 9. Physischer Komponentenscore 10. Psychischer Komponentenscore <p>Die Fragen beantwortet der Patient auf einer Likert-Skala mit ein bis sechs Punkten oder im Falle von Fragen mit einer dichotomen Ausprägung mit „ja“ oder „nein“. Zur Auswertung des SF-36v2 werden die Durchschnittswerte der einzelnen Skalen in Werte zwischen 0 (schlechteste Lebensqualität) und 100 (beste Lebensqualität) transformiert, um einen Vergleich dieser zu ermöglichen (33-35).</p> <p>Erhebung: Die Erhebung des SF-36v2 erfolgte während der Behandlungsphase zu den Tagen 0 (Baseline; Woche 0), 14 (Woche 2), 28 (Woche 4) und 56 (Woche 8), sowie während der Follow-up-Phase zu den Tagen 84 (Woche 12), 112 (Woche 16) und 140 (Woche 20).</p> <p>Präsentation: Dargestellt wurden die Ergebnisse für den SF-36v2 in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (MWD [95%-KI]).</p> <p>MMRM-Analyse: Die Analyse der erhobenen Skalen erfolgte mittels MMRM unter Einschluss des Patienten als zufälligem Effekt zu Woche 8. Für diese Analysen wurden Patienten der randomisierten Population berücksichtigt, die bei Baseline mindestens einen Subskalenwert aufwiesen und die mindestens an einer Visite nach Baseline teilnahmen. Die Ergebnisse der MMRM-Analyse wurden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Zusätzlich wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Je nach Effektrichtung wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dargestellt wurden die Ergebnisse der MMRM-Analysen zum Ende der Behandlungsphase (Tag 56 bzw. Woche 8) und zum Ende der Follow-up-Phase (Tag 140 bzw. Woche 20).</p>

Studie	Operationalisierung
	<u>Analyse:</u> Die Analyse erfolgte in der ITT-Population bei Patienten mit Baseline- plus mindestens einem Post-Baseline-Wert. Die Berechnung der Rücklaufquoten basierte auf der Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt lebenden Patienten.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (54)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHP620-303	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Endpunkte der patientenberichteten Endpunkte wurden ausschließlich etablierte und validierte Instrumente herangezogen. Zwar erfolgte die Festlegung der Auswertungsmethodik post-hoc, allerdings erfolgte diese Festlegung unmittelbar aufgrund der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beschlossenen Dossieranforderungen (eine Schwelle von 15 % entsprechend der Dossiervorlage), sodass hieraus kein erhöhtes Verzerrungspotenzial abgeleitet werden kann. Da die Rücklaufquote jedoch früh im Studienverlauf unter 70% lag und eine systematische Ursache für die fehlenden Werte nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes in der Gesamtschau als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36v2 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-303	Maribavir N = 235	IAT N = 117	LS Mittelwert- Differenz* (0,95-KI) p-Wert	Hedge's g (0,95-KI)
SF-36v2 – Körperliche Funktionsfähigkeit				
Woche 8				
Rücklaufquote: n (%)	142 (60,4)	42 (35,9)	2,01	0,26
LS Mittelwert (SE)	0,55 (0,65)	-1,46 (1,08)	(-0,39; 4,40) 0,1001	(-0,08; 0,61)
Woche 20				
Rücklaufquote: n (%)	132 (56,2)	36 (30,8)	1,69	0,22
LS Mittelwert (SE)	3,00 (0,67)	1,30 (1,17)	(-0,86; 4,25) 0,1943	(-0,15; 0,60)
SF-36v2 – Körperliche Rollenfunktion				
Woche 8				
Rücklaufquote: n (%)	142 (60,4)	42 (35,9)	2,96	0,35
LS Mittelwert (SE)	1,76 (0,72)	-1,19 (1,21)	(0,28; 5,64) 0,0306	(0,00; 0,70)
Woche 20				
Rücklaufquote: n (%)	132 (56,2)	36 (30,8)	2,63	0,31
LS Mittelwert (SE)	5,04 (0,74)	2,41 (1,31)	(-0,23; 5,49) 0,0715	(-0,06; 0,69)
SF-36v2 – Körperliche Schmerzen				
Woche 8				
Rücklaufquote: n (%)	142 (60,4)	42 (35,9)	3,77	0,42
LS Mittelwert (SE)	2,59 (0,77)	-1,18 (1,30)	(0,88; 6,65) 0,0106	(0,07; 0,77)
Woche 20				
Rücklaufquote: n (%)	132 (56,2)	36 (30,8)	2,48	0,28
LS Mittelwert (SE)	2,53 (0,79)	0,05 (1,40)	(-0,60; 5,56) 0,1142	(-0,10; 0,65)
SF-36v2 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Woche 8				
Rücklaufquote: n (%)	142 (60,4)	42 (35,9)	0,45	0,06
LS Mittelwert (SE)	0,13 (0,61)	-0,32 (1,01)	(-1,79; 2,70) 0,6920	(-0,28; 0,41)

Studie SHP620-303	Maribavir N = 235	IAT N = 117	LS Mittelwert- Differenz* (0,95-KI) p-Wert	Hedge's g (0,95-KI)
Woche 20				
Rücklaufquote: n (%)	132 (56,2)	36 (30,8)	-2,01	-0,28
LS Mittelwert (SE)	1,33 (0,63)	3,34 (1,09)	(-4,40; 0,38) 0,0994	(-0,66; 0,09)
SF-36v2 – Vitalität				
Woche 8				
Rücklaufquote: n (%)	142 (60,4)	42 (35,9)	4,46	0,55
LS Mittelwert (SE)	3,77 (0,69)	-0,70 (1,17)	(1,88; 7,05) 0,0007	(0,20; 0,90)
Woche 20				
Rücklaufquote: n (%)	132 (56,2)	36 (30,8)	2,30	0,28
LS Mittelwert (SE)	6,69 (0,71)	4,39 (1,27)	(-0,47; 5,07) 0,1038	(-0,09; 0,66)
SF-36v2 – Soziale Funktionsfähigkeit				
Woche 8				
Rücklaufquote: n (%)	142 (60,4)	42 (35,9)	1,04	0,11
LS Mittelwert (SE)	1,64 (0,82)	0,60 (1,40)	(-2,06; 4,14) 0,5094	(-0,24; 0,46)
Woche 20				
Rücklaufquote: n (%)	132 (56,2)	36 (30,8)	-0,02	-0,00
LS Mittelwert (SE)	4,29 (0,84)	4,32 (1,51)	(-3,33; 3,28) 0,9891	(-0,37; 0,37)
SF-36v2 – Emotionale Rollenfunktion				
Woche 8				
Rücklaufquote: n (%)	142 (60,4)	42 (35,9)	2,16	0,24
LS Mittelwert (SE)	-0,09 (0,76)	-2,26 (1,29)	(-0,69; 5,02) 0,1368	(-0,10; 0,59)
Woche 20				
Rücklaufquote: n (%)	132 (56,2)	36 (30,8)	2,82	0,32
LS Mittelwert (SE)	0,63 (0,78)	-2,19 (1,38)	(-0,20; 5,84) 0,0672	(-0,05; 0,69)
SF-36v2 – Psychisches Wohlbefinden				
Woche 8				
Rücklaufquote: n (%)	142 (60,4)	42 (35,9)	4,33	0,55
LS Mittelwert (SE)	2,07 (0,67)	-2,26 (1,13)	(1,83; 6,83) 0,0007	(0,20; 0,90)

Studie SHP620-303	Maribavir N = 235	IAT N = 117	LS Mittelwert- Differenz* (0,95-KI) p-Wert	Hedge's g (0,95-KI)
Woche 20				
Rücklaufquote: n (%)	132 (56,2)	36 (30,8)	1,61	0,21
LS Mittelwert (SE)	3,02 (0,69)	1,40 (1,22)	(-1,06; 4,29) 0,2359	(-0,17; 0,58)
SF-36v2 – Physischer Komponentenscore				
Woche 8				
Rücklaufquote: n (%)	142 (60,4)	42 (35,9)	2,16	0,30
LS Mittelwert (SE)	1,48 (0,62)	-0,69 (1,03)	(-0,11; 4,44) 0,0622	(-0,05; 0,65)
Woche 20				
Rücklaufquote: n (%)	132 (56,2)	36 (30,8)	1,30	0,18
LS Mittelwert (SE)	3,65 (0,64)	2,35 (1,11)	(-1,13; 3,72) 0,2942	(-0,19; 0,55)
SF-36v2 – Psychischer Komponentenscore				
Woche 8				
Rücklaufquote: n (%)	142 (60,4)	42 (35,9)	2,75	0,35
LS Mittelwert (SE)	1,68 (0,67)	-1,08 (1,14)	(0,23; 5,28) 0,0328	(0,00; 0,70)
Woche 20				
Rücklaufquote: n (%)	132 (56,2)	36 (30,8)	1,12	0,14
LS Mittelwert (SE)	2,85 (0,69)	1,72 (1,23)	(-1,57; 3,82) 0,4147	(-0,23; 0,51)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
*Es wurden Studienteilnehmer mit mindestens einem Post-Baselinewert in die Analyse eingeschlossen; LS-Mittelwerte, LS-Mittelwert-Differenzen, 0,95-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden ermittelt unter Verwendung eines Gemischten Modells, welches die Behandlungsgruppe und die Randomisierungs-Strata (Transplantat-Typ, Baseline-Plasma-CMV-Konzentration), Visit und die Interaktion zwischen Behandlung und Visit als feste Effekte und Studienteilnehmer als zufälliger Effekt verwendet.				
Quelle: (76); Tabelle im Zusatzanalysendokument: Table 14.2.3.22.2				

Der Endpunkt SF-36v2 – Körperliche Funktionsfähigkeit zeigte in den Wochen 8 und 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Der Endpunkt SF-36v2 – Körperliche Rollenfunktion zeigte in Woche 8 statistisch signifikante, jedoch keine klinisch relevanten Unterschiede (Hedge's g 0,35, 0,95 KI (0,00; 0,70)) und in Woche 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Der Endpunkt SF-36v2 – Körperliche Schmerzen zeigte in Woche 8 statistisch signifikante, jedoch keine klinisch relevanten Unterschiede (Hedge's g 0,42, 0,95 KI (0,07; 0,77)) und in Woche 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Der Endpunkt SF-36v2 – Allgemeine Gesundheitswahrnehmung zeigte in den Wochen 8 und 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen

Der Endpunkt SF-36v2 – Vitalität zeigte in Woche 8 statistisch signifikante, sowie klinisch relevante Unterschiede eines geringen Ausmaßes zum Vorteil von Maribavir (Hedge's g 0,55, 0,95KI (0,20; 0,90)) und in Woche 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Der Endpunkt SF-36v2 – Soziale Funktionsfähigkeit zeigte in den Wochen 8 und 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Der Endpunkt SF-36v2 – Emotionale Rollenfunktion zeigte in den Wochen 8 und 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Der Endpunkt SF-36v2 – Psychisches Wohlbefinden zeigte in Woche 8 statistisch signifikante, sowie klinisch relevante Unterschiede eines geringen Ausmaßes zum Vorteil von Maribavir (Hedge's g 0,55, 0,95 KI (0,20; 0,90)) und in Woche 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Der Endpunkt SF-36v2 – Physischer Komponentenscore zeigte in den Wochen 8 und 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen

Der Endpunkt SF-36v2 – Psychischer Komponentenscore zeigte in Woche 8 statistisch signifikante, jedoch keine klinisch relevanten Unterschiede (Hedge's g 0,35, 0,95 KI (0,00; 0,70)) und in Woche 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Zusammenfassend zeigten sich in der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Maribavir bei den Endpunkten SF-36v2 – Vitalität zu Woche 8 und SF-36v2 – Psychisches Wohlbefinden zu Woche 8. Aufgrund einer geringen Rücklaufquote werden diese Effekte jedoch nicht für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
SHP620-303	<p>UE sind ein sekundärer Endpunkt der Studie SHP620-303.</p> <p><u>Definitionen:</u> Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist als jede unerwünschte Reaktion eines Patienten, dem eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung, definiert. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen, jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Verwendung einer Studienmedikation assoziiert war, konnte deshalb unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation als UE klassifiziert werden. Das schloss jedes neu auftretende Ereignis oder frühere Zustände, deren Schweregrad oder Frequenz seit Applikation der Studienmedikation zunahmen, mit ein.</p> <p>Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde jedes UE klassifiziert, das tödlich oder lebensbedrohlich verlief, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch bedeutend war.</p> <p>Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE waren Patienten mit einem UE, das zum dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung führte. Im Studienverlauf konnten die Prüfärzte die Behandlung mit der Studienmedikation einmal für höchstens 7 zusammenhängende Tage oder zweimal für insgesamt höchstens 7 Tage unterbrechen.</p> <p><u>Erhebung:</u> Alle von den Patienten spontan und/oder als Antwort auf eine offene Frage des Studienpersonals berichteten oder durch Beobachtung, körperliche Untersuchung oder andere diagnostische Maßnahmen erfassten unerwünschten Ereignisse wurden auf einer entsprechenden Seite im CRF dokumentiert.</p> <p>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 UE wurden bis zum Ende der Follow-up-Phase weiter beobachtet (20 Wochen).</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten bei denen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums kein UE aufgetreten ist, wurden zensiert.</p> <p><u>Kodierung:</u> UE wurden nach MedDRA Version 23.0 (März 2020) kodiert.</p> <p><u>Klassifikation der Schweregrade:</u> Jedes UE/SUE wurde hinsichtlich des Schweregrades (mild, moderat, schwer) und hinsichtlich der Kausalitätsbeziehung zur Studienmedikation beurteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milde UE umfassten Ereignisse die nur geringfügig therapiert werden mussten, typischerweise transient waren und nicht den Alltag der Patienten beeinflussten. • Moderate UE umfassten Ereignisse die normalerweise mittels einer therapeutischen Intervention zum Abklingen gebracht werden konnten und die zwar den Alltag und das Wohlbefinden der Patienten beeinträchtigten, allerdings keine substanzielle oder dauerhafte Gefahr für die Gesundheit der Patienten darstellten.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere UE umfassten Ereignisse die einer intensiven therapeutischen Intervention bedurften, den klinischen Status der Patienten substanziell beeinträchtigten oder die die üblichen Tätigkeiten des täglichen Lebens unmöglich machten. <p><u>Analyse:</u> Die Analyse der UE erfolgte in der Safety Population. Folgende Ereignisse werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten UE: Gesamtrate sowie nach SOC und PT • Zeit bis zum ersten SUE: Gesamtrate sowie nach SOC und PT • Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Gesamtrate sowie nach SOC und PT • Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von SUE: Gesamtrate sowie nach SOC und PT • Zeit bis zum ersten milden UE: Gesamtrate • Zeit bis zum ersten moderaten UE: Gesamtrate • Zeit bis zum ersten schweren UE: Gesamtrate sowie nach SOC und PT <p>Folgende AESI-Klassen werden gesondert im Dossier anhand der Kategorisierung mild, moderat oder schwer dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organinvasive CMV-Infektion und CMV-Syndrom • Dysgeusie • Schwindel, Erbrechen und Diarrhoe • Neutropenie • Immunsuppressivumspiegel erhöht • Invasive fungale oder bakterielle oder virale Erkrankungen • GVHD (akut oder chronisch; nur für Patienten nach einer HSCT anwendbar) • Transplantatsabstoßung (akut, chronisch oder Transplantatsversagen) <p>Die AESI-Klassen organinvasive CMV-Infektion, Dysgeusie, Schwindel, Erbrechen, Diarrhoe und Neutropenie wurden zusätzlich zu der Klassifizierung in mild, moderat oder schwer auch anhand der NCI CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Im vorliegenden Dossier werden die AESI analog zu den UE nur mittels der Kategorisierung mild, moderat oder schwer dargestellt.</p>
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (54)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SHP620-303	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der Sicherheitspunkte erfolgte gemäß den internationalen Standards und folglich nach objektiven Kriterien. Da sich die Dokumentation unerwünschter Ereignisse jedoch nicht auf nicht-krankheitsbezogene Ereignisse beschränkt, ließe sich hier ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vermuten. Allerdings würde gerade der notwendigen Differenzierung zwischen „krankheitsbezogen“ und „nicht-krankheitsbezogen“ aufgrund der für diese Einschätzung fehlenden objektiven Kriterien ein hohes Verzerrungspotenzial innewohnen, welches nur durch den Verzicht auf diese Differenzierung vermieden werden kann, sodass in der Gesamtschau aufgrund der nicht vorgenommenen Differenzierung von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Exposition zur Studienmedikation war im Maribavir-Arm etwa 20 Tage länger als im IAT-Arm, mit einer medianen Behandlungsdauer (Anzahl Tage von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation) von 57 Tagen im Maribavir-Arm im Vergleich zu 34 Tagen im IAT-Arm, Tabelle 4-19. Die längere Expositionsdauer im Maribavir-Arm ist bei der Interpretation der Unerwünschten Ereignisse, insbesondere der beobachteten Auftretshäufigkeiten zu berücksichtigen.

Im Fall von statistisch signifikanten Unterschieden bei Time to Event Analysen werden zusätzlich zur tabellarischen Darstellung der Ergebnisse Kaplan-Meier-Diagramme präsentiert, sofern eine ausreichende Ereigniszahl für ein aussagekräftiges Diagramm vorliegt.

Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses der übergeordneten UE-Kategorien

Dargestellt werden die folgenden übergeordneten Kategorien Unerwünschter Ereignisse:

- Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE) (Tage)
- Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) (Tage)
- Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE), welches zum Therapieabbruch führte (Tage)
- Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE), welches zum Therapieabbruch führte (Tage)
- Zeit bis zum ersten milden unerwünschten Ereignis (UE) (Tage)
- Zeit bis zum ersten moderaten unerwünschten Ereignis (UE) (Tage)
- Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE) (Tage)

In den betrachteten UE-Kategorien zeigte sich für die Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Tage) ein statistisch signifikanter Nachteil von Maribavir gegenüber dem Kontrollarm. Das Relative Risiko des Punktschätzers war jedoch nur moderat erhöht. Aufgrund des unteren Konfidenzlimit von 1,0 wird diesem Ergebnis keine klinische Relevanz beigemessen.

Die Endpunkte Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, welches Therapieabbruch führte (Tage), Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte (Tage) und Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Tage) zeigten statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Maribavir. Hierbei lagen für die Beurteilung des Effekts relevanten oberen Konfidenzlimits bei 0,5, 0,8 und 0,9 woraus sich eine klinische Relevanz beträchtlichen Ausmaßes ergibt.

Alle weiteren Endpunktkategorien zeigten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses der übergeordneten UE-Kategorien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE) (Tage)			
Ereignisse, n (%)	228 (97,4)	106 (91,4)	1,3
Median (Q25; Q75)	4,0 (1,0; 10,0)	5,0 (1,5; 16,0)	(1,0; 1,6) 0,021

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) (Tage)			
Ereignisse, n (%)	90 (38,5)	43 (37,1)	0,8
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (29,0; nicht schätzbar)	63,0 (19,0; nicht schätzbar)	(0,5; 1,1) 0,188
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE), welches zum Therapieabbruch führte (Tage)			
Ereignisse, n (%)	31 (13,2)	37 (31,9)	0,3
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (19,0; nicht schätzbar)	(0,2; 0,5) < 0,001
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE), welches zum Therapieabbruch führte (Tage)			
Ereignisse, n (%)	20 (8,5)	17 (14,7)	0,4
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,2; 0,8) 0,012
Zeit bis zum ersten milden unerwünschten Ereignis (UE) (Tage)			
Ereignisse, n (%)	61 (26,1)	22 (19,0)	1,4
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (32,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,8; 2,2) 0,208
Zeit bis zum ersten moderaten unerwünschten Ereignis (UE) (Tage)			
Ereignisse, n (%)	92 (39,3)	40 (34,5)	0,9
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (28,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (16,0; nicht schätzbar)	(0,6; 1,3) 0,455
Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE) (Tage)			
Ereignisse, n (%)	75 (32,1)	44 (37,9)	0,6
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (43,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (15,0; nicht schätzbar)	(0,4; 0,9) 0,014
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Hazard Ratio und Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode berechnet. Quelle: (76); Tabellen im Zusatzanalysendokument: Table 14.3.1.26.1</p>			

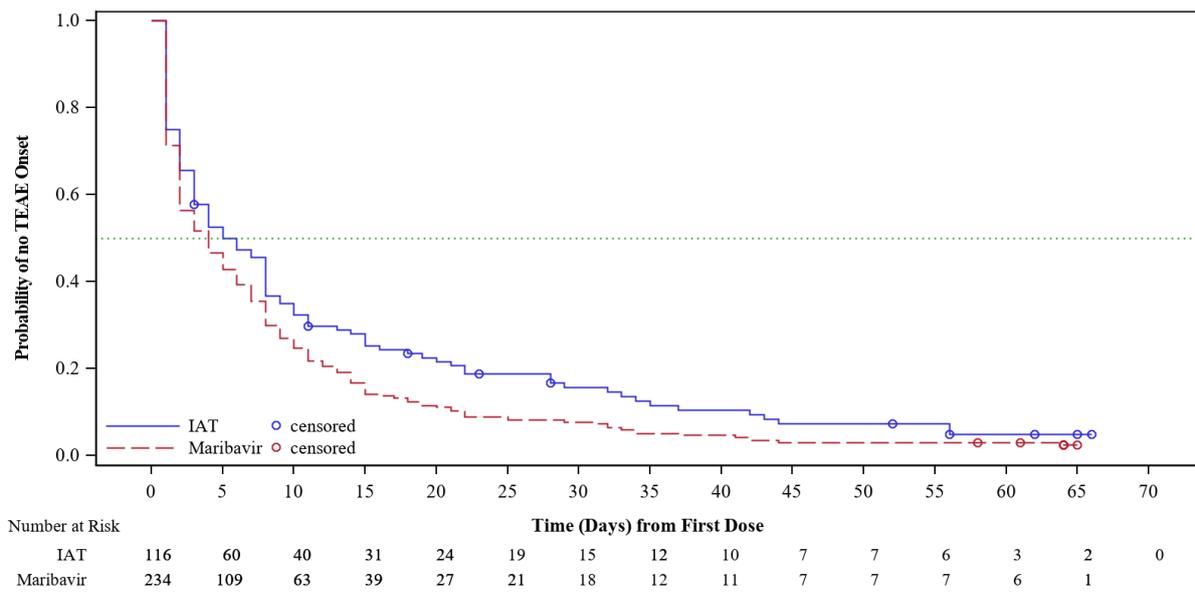


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE) (Tage). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.26.1.1

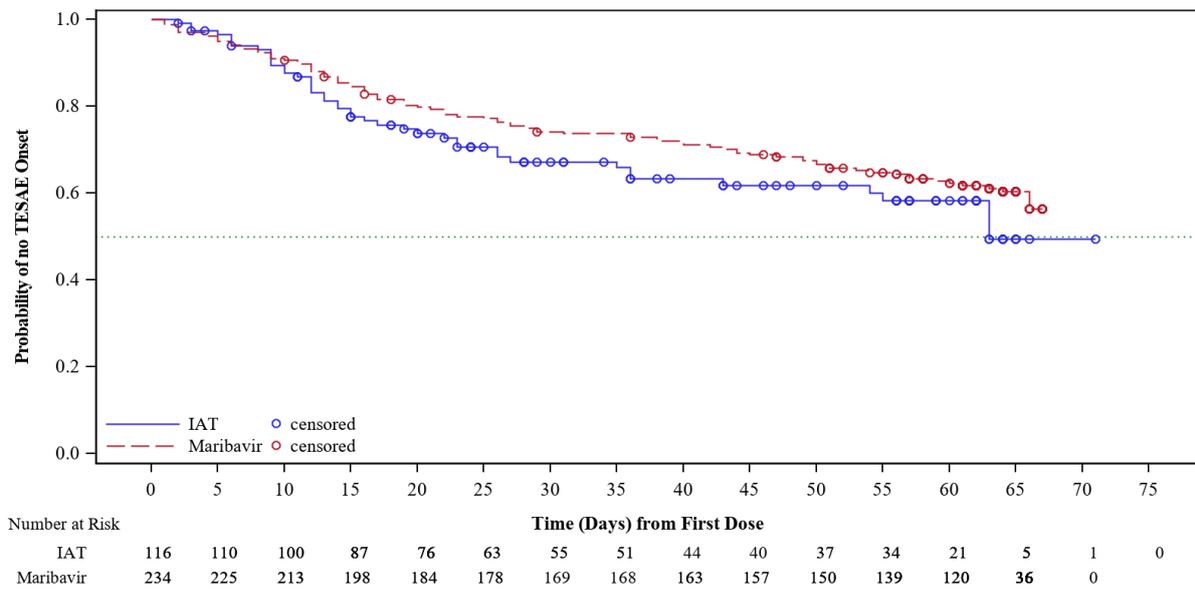


Abbildung 4-6 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) (Tage). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.26.1.2

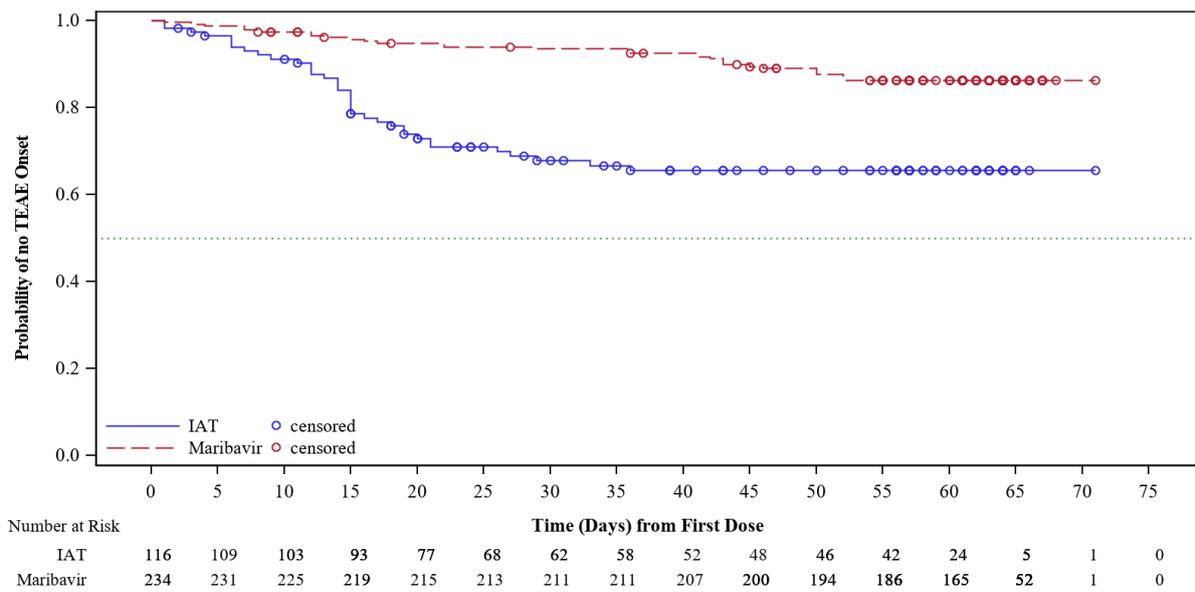


Abbildung 4-7 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE), welches zum Therapieabbruch führte (Tage). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.26.1.3

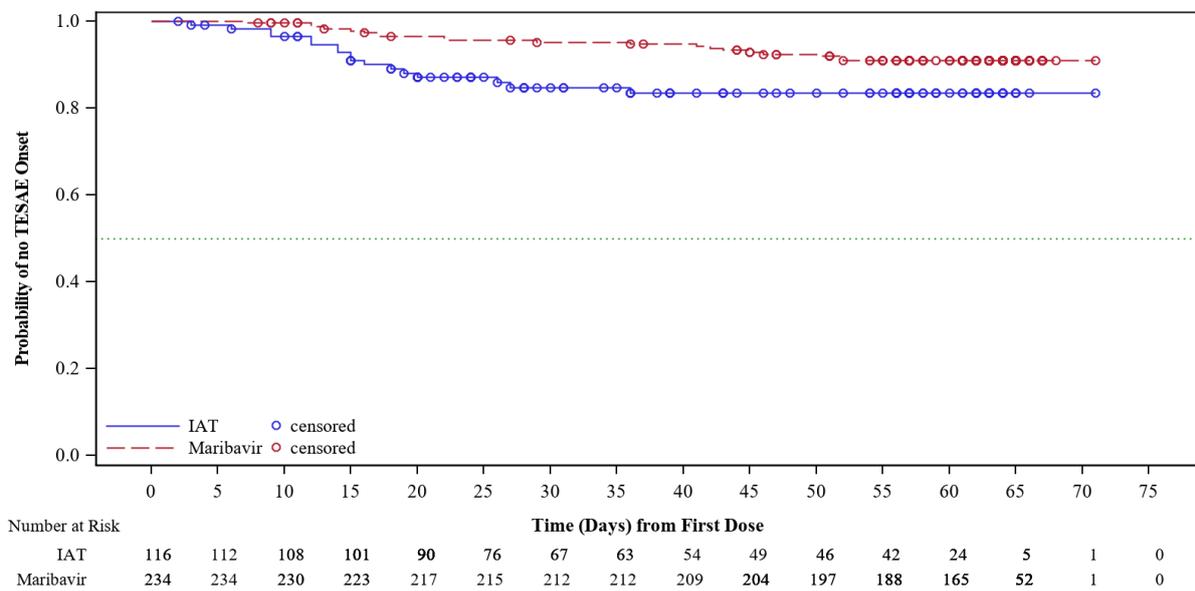


Abbildung 4-8 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE), welches zum Therapieabbruch führte (Tage). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.26.1.4

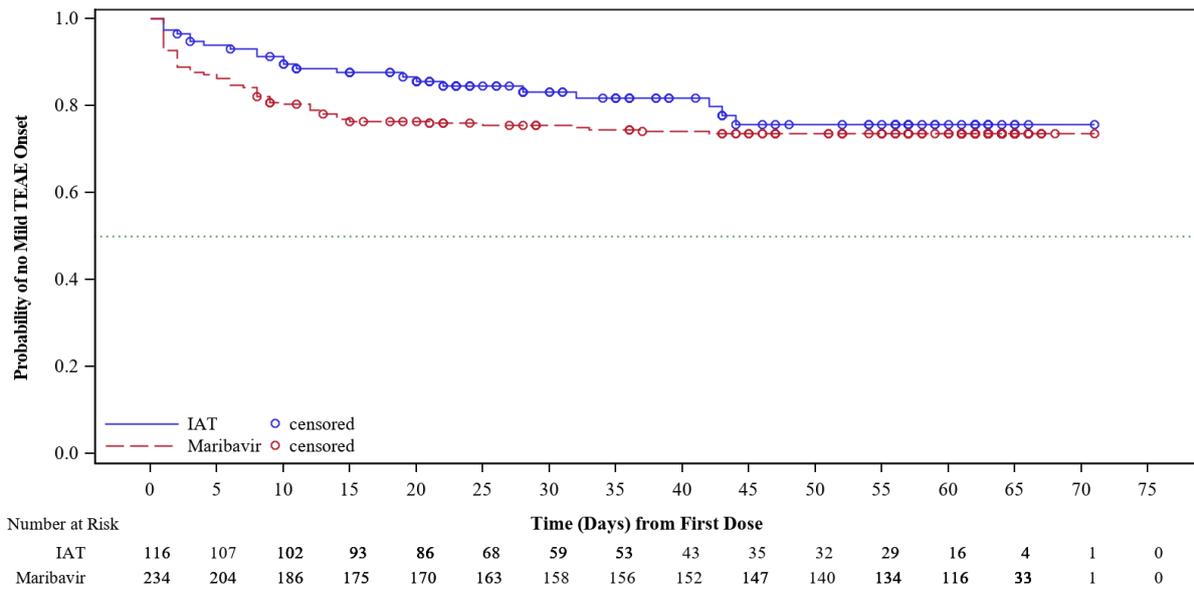


Abbildung 4-9 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten milden unerwünschten Ereignis (UE) (Tage). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.26.1.7

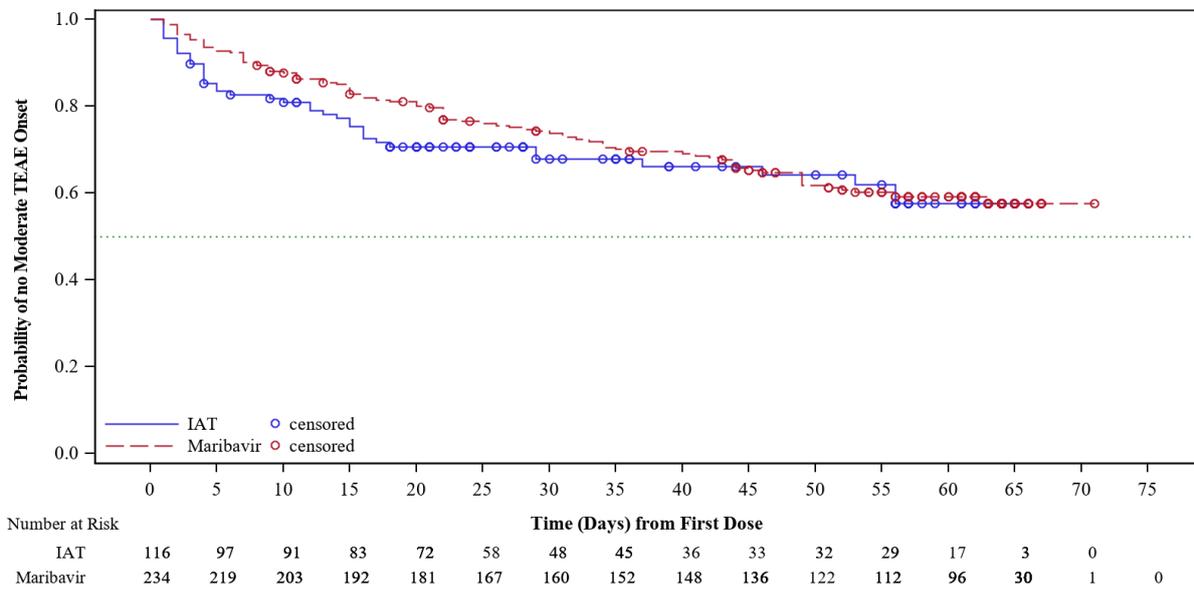


Abbildung 4-10 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten moderaten unerwünschten Ereignis (UE) (Tage). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.26.1.8

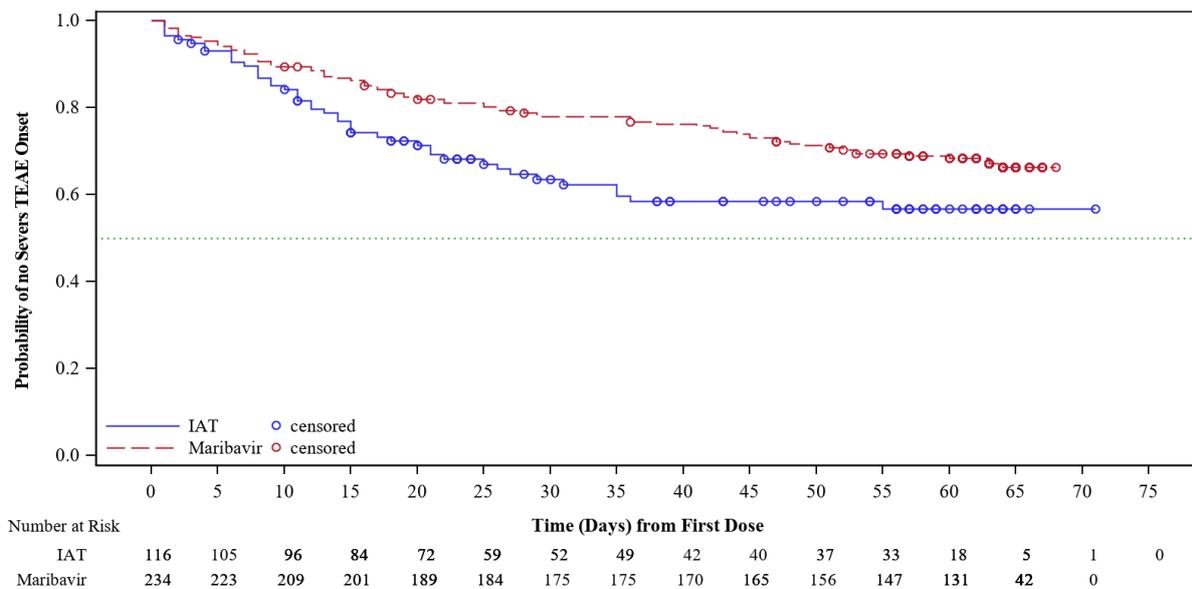


Abbildung 4-11 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE) (Tage). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.26.1.9

Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und Preferred Terms (PT)

Die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE nach SOC und PT zeigte statistisch signifikante Nachteile von Maribavir gegenüber der Kontrolltherapie bei zwei Systemorganklassen. Diesen stehen statistisch signifikante Vorteile bei ebenfalls zwei Systemorganklassen gegenüber. Auf PT-Ebene stehen drei statistisch signifikante Nachteile von Maribavir gegenüber der Kontrolltherapie fünf statistisch signifikanten Vorteilen gegenüber.

Statistisch signifikante Nachteile für Maribavir:

- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Dysgeusie (PT)
- Geschmacksstörung (PT)
- Immunsuppressivumspiegel erhöht (PT)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)

Statistisch signifikante Vorteile für Maribavir:

- Kopfschmerzen (PT)

- Fieber (PT)
- Hypomagnesiämie (PT)
- Hypokaliämie (PT)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)
- Neutropenie (PT)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und Preferred Terms (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Tage)			
Ereignisse, n (%)	228 (97,4)	106 (91,4)	1,3
Median (Q25; Q75)	4,0 (1,0; 10,0)	5,0 (1,5; 16,0)	(1,0; 1,6) 0,021
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	135 (57,7)	48 (41,4)	1,1
Median (Q25; Q75)	50 (19,0; nicht schätzbar)	55,0 (17,0; nicht schätzbar)	(0,8; 1,5) 0,730
Virämie durch Zytomegalie-Virus (PT)			
Ereignisse, n (%)	24 (10,3)	6 (5,2)	0,9
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,4; 2,2) 0,825
Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion (PT)			
Ereignisse, n (%)	12 (5,1)	3 (2,6)	1,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 3,7) 0,971
Zytomegalievirus-Infektion (PT)			
Ereignisse, n (%)	10 (4,3)	4 (3,4)	0,6
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,2; 2,0) 0,397

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
Ereignisse, n (%)	133 (56,8)	31 (26,7)	2,5
Median (Q25; Q75)	23,0 (2,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (35,0; nicht schätzbar)	(1,7; 3,7) < 0,001
Dysgeusie (PT)			
Ereignisse, n (%)	87 (37,2)	4 (3,4)	12,5
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar 5,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(4,6; 34,1) < 0,001
Geschmacksstörung (PT)			
Ereignisse, n (%)	21 (9,0)	1 (0,9)	10,5
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(1,4; 78,2) 0,004
Kopfschmerzen (PT)			
Ereignisse, n (%)	19 (8,1)	15 (12,9)	0,5
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,2; 1,0) 0,034
Schwindelgefühl (PT)			
Ereignisse, n (%)	17 (7,3)	5 (4,3)	1,2
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,5; 3,4) 0,675
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
Ereignisse, n (%)	118 (50,4)	57 (49,1)	0,9
Median (Q25; Q75)	56,0 (11,0; nicht schätzbar)	52,0 (8,0; nicht schätzbar)	(0,6; 1,2) 0,386
Übelkeit (PT)			
Ereignisse, n (%)	50 (21,4)	25 (21,6)	0,8
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (46,0; nicht schätzbar)	(0,5; 1,3) 0,437
Diarrhoe (PT)			
Ereignisse, n (%)	44 (18,8)	24 (20,7)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (62,0; nicht schätzbar)	(0,4; 1,1) 0,120

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
<i>Erbrechen (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	33 (14,1)	19 (16,4)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,4; 1,2) 0,207
<i>Abdominalschmerz (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	18 (7,7)	3 (2,6)	2,4
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,7; 8,2) 0,149
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
Ereignisse, n (%)	81 (34,6)	43 (37,1)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (30,0; nicht schätzbar)	63,0 (14,0; nicht schätzbar)	(0,5; 1,0) 0,073
<i>Fatigue (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	28 (12,0)	10 (8,6)	1,2
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,6; 2,5) 0,621
<i>Fieber (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	24 (10,3)	17 (14,7)	0,5
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 1,0) 0,042
<i>Ödem peripher (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	17 (7,3)	9 (7,8)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 1,6) 0,377
<i>Asthenie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	11 (4,7)	4 (3,4)	1,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 3,2) 0,973
Untersuchungen (PT)			
Ereignisse, n (%)	80 (34,2)	26 (22,4)	1,2
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (31,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (48,0; nicht schätzbar)	(0,8; 1,9) 0,333

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
<i>Immunsuppressivumspiegel erhöht (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	21 (9,0)	1 (0,9)	9,8
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(1,3; 72,5) 0,006
<i>Kreatinin im Blut erhöht (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	13 (5,6)	5 (4,3)	1,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 2,8) 0,966
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	67 (28,6)	31 (26,7)	0,8
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (43,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (18,0; nicht schätzbar)	(0,5; 1,3) 0,417
<i>Appetit vermindert (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	18 (7,7)	9 (7,8)	0,9
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,4; 2,0) 0,771
<i>Hypomagnesiämie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	8 (3,4)	10 (8,6)	0,4
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,1; 0,9) 0,018
<i>Hypokaliämie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	8 (3,4)	11 (9,5)	0,3
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,1; 0,8) 0,012
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Ereignisse, n (%)	66 (28,2)	42 (36,2)	0,6
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (42,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (16,0; nicht schätzbar)	(0,4; 0,9) 0,006
<i>Anämie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	29 (12,4)	14 (12,1)	0,8
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,4; 1,5) 0,453

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
<i>Neutropenie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	22 (9,4)	26 (22,4)	0,3
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (53,0; nicht schätzbar)	(0,2; 0,6) <0,001
<i>Thrombozytopenie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	11 (4,7)	7 (6,0)	0,6
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,2; 1,6) 0,301
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)			
Ereignisse, n (%)	55 (23,5)	22 (19,0)	1,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (62,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,6; 1,6) 0,928
<i>Husten (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	13 (5,6)	7 (6,0)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 1,7) 0,419
<i>Dyspnoe (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	13 (5,6)	8 (6,9)	0,6
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 1,5) 0,313
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	48 (20,5)	24 (20,7)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (49,0; nicht schätzbar)	(0,5; 1,2) 0,228
<i>Arthralgie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	13 (5,6)	3 (2,6)	1,5
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,4; 5,4) 0,501
<i>Rückenschmerzen (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	11 (4,7)	3 (2,6)	1,5
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,4; 5,2) 0,566

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
Ereignisse, n (%)	47 (20,1)	8 (6,9)	2,2
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(1,1; 4,7) 0,032
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)			
Ereignisse, n (%)	40 (17,1)	31 (26,7)	0,5
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (35,0; nicht schätzbar)	(0,3; 0,8) 0,002
<i>Akute Nierenschädigung (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	20 (8,5)	11 (9,5)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,4; 1,6) 0,442
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)			
Ereignisse, n (%)	30 (12,8)	9 (7,8)	1,3
Median (Q25; Q75)	71,0 (71,0; 71,0)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,6; 2,7) 0,536
Gefäßerkrankungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	28 (12,0)	14 (12,1)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,4; 1,4) 0,352
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	27 (11,5)	13 (11,2)	0,8
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,4; 1,5) 0,487
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	24 (10,3)	5 (4,3)	1,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,6; 4,5) 0,279
Herzerkrankungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	15 (6,4)	6 (5,2)	0,8
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 2,2) 0,732

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Augenerkrankungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	12 (5,1)	9 (7,8)	0,4
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,2; 1,0) 0,057
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (PT)			
Ereignisse, n (%)	11 (4,7)	3 (2,6)	1,2
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 4,4) 0,752
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>SOC und PT sind dargestellt wenn ein Ereignis bei ≥ 10 % der Patienten in einem der Studienarme oder ≥ 10 Patienten in einem der Studienarme aufgetreten ist.</p> <p>Hazard Ratio und Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>Quelle: (76); Tabelle im Zusatzanalysendokument: Table 14.3.1.27.1</p>			

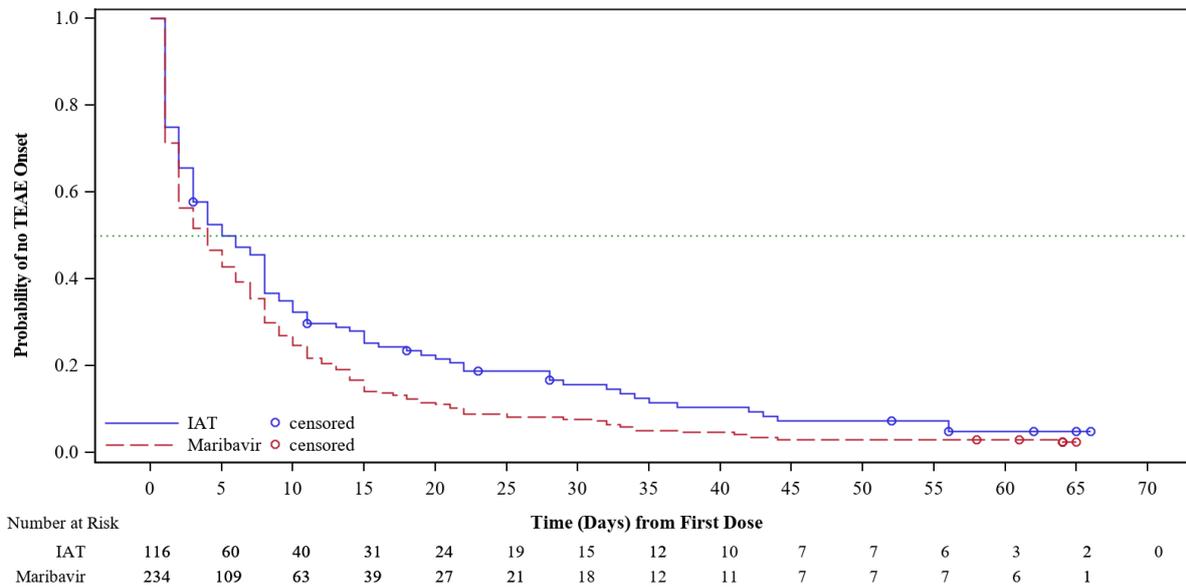


Abbildung 4-12 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Tage). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.26.1.1

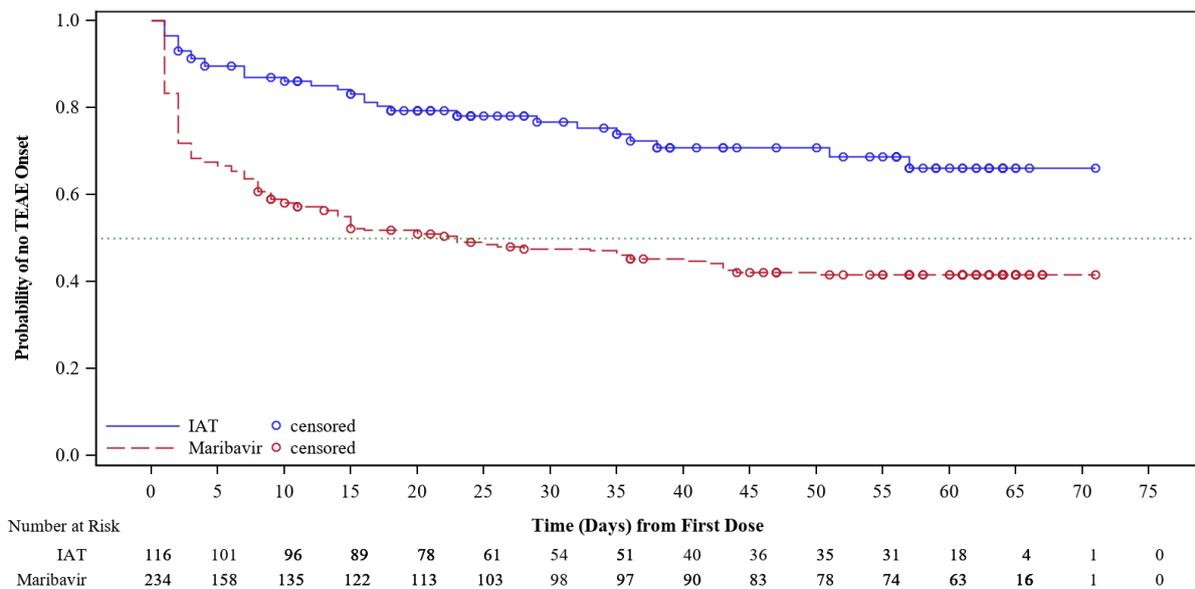


Abbildung 4-13 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems (SOC). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.27.1.1

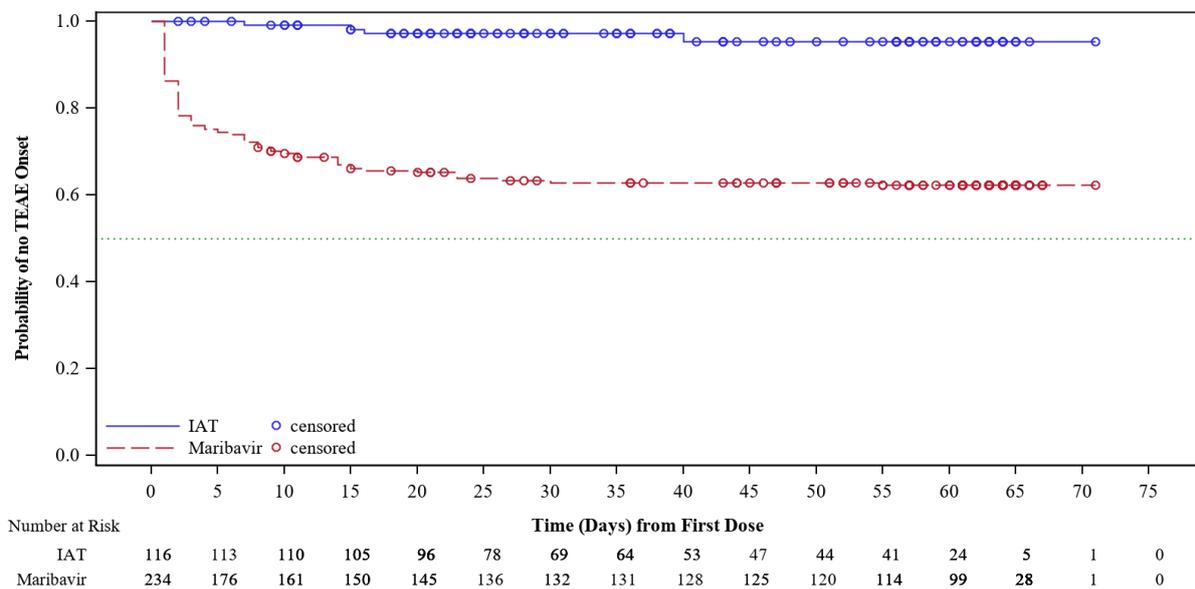


Abbildung 4-14 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dysgeusie (PT). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.27.1.2

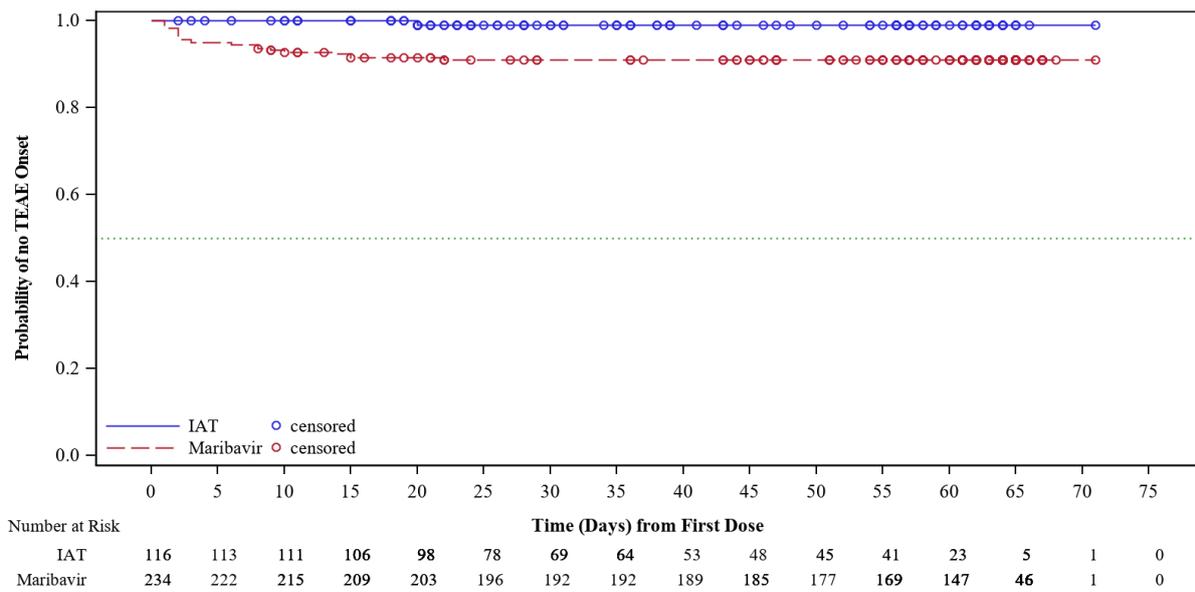


Abbildung 4-15 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Geschmacksstörung (PT). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.27.1.3

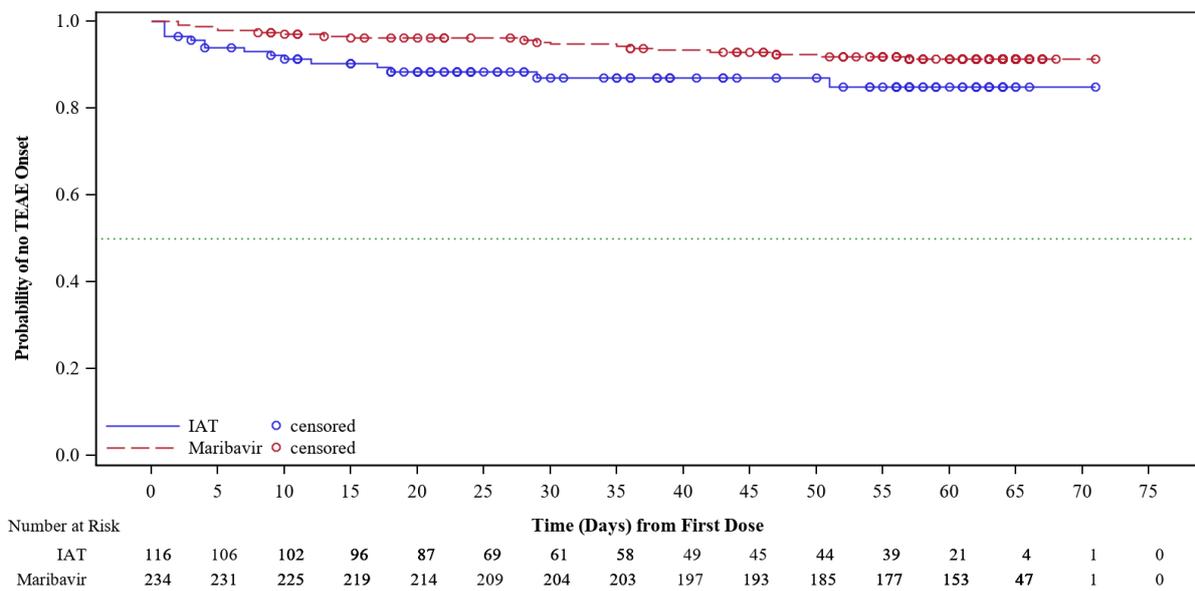


Abbildung 4-16 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kopfschmerzen (PT). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.27.1.4

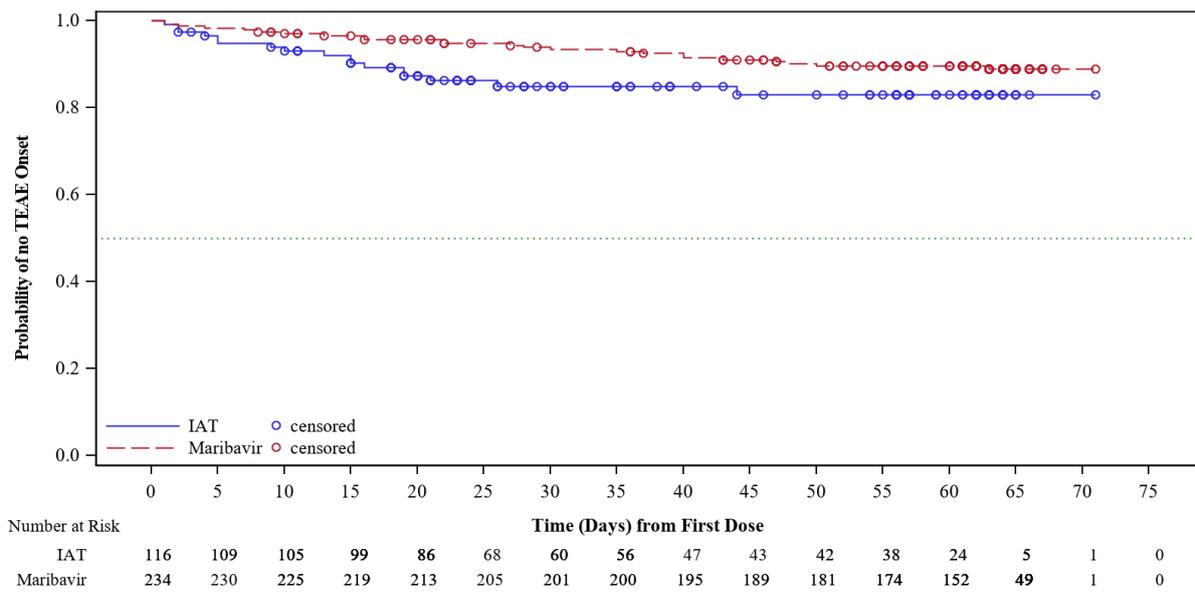


Abbildung 4-17 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fieber (PT). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.27.1.5

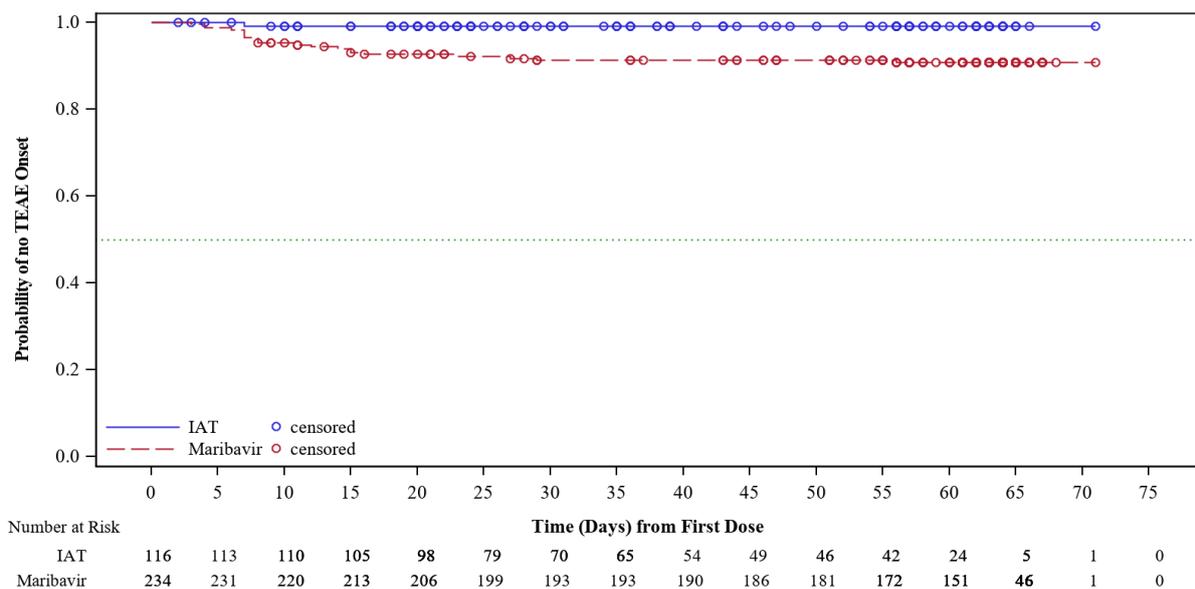


Abbildung 4-18 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Immunsuppressivumspiegel erhöht (PT). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.27.1.6

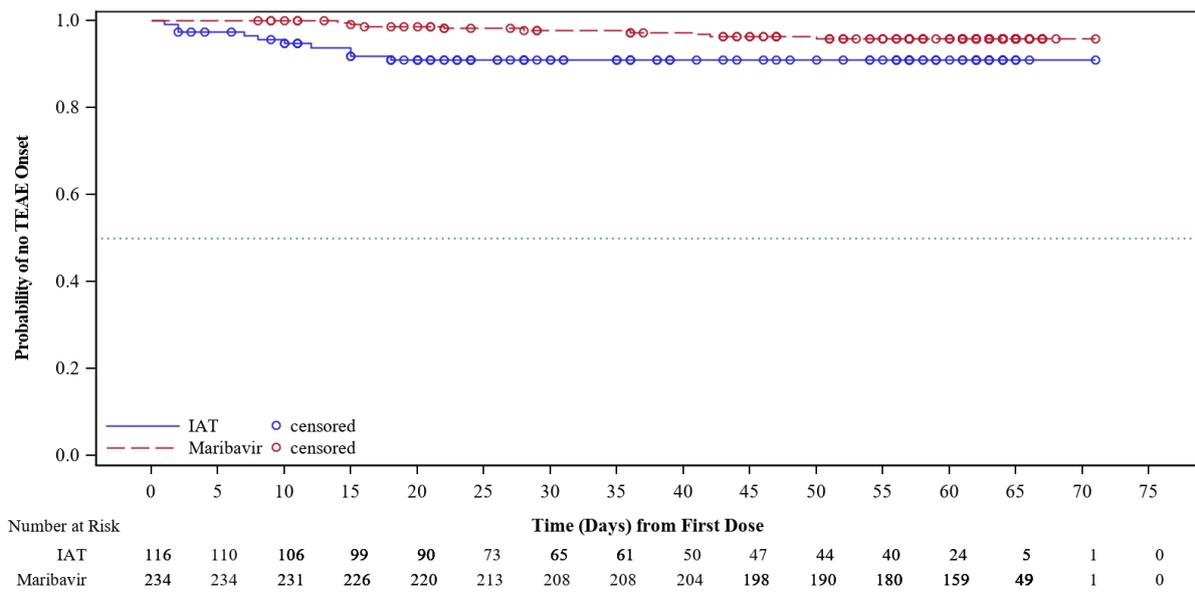


Abbildung 4-19 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypomagnesiämie (PT). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.27.1.7

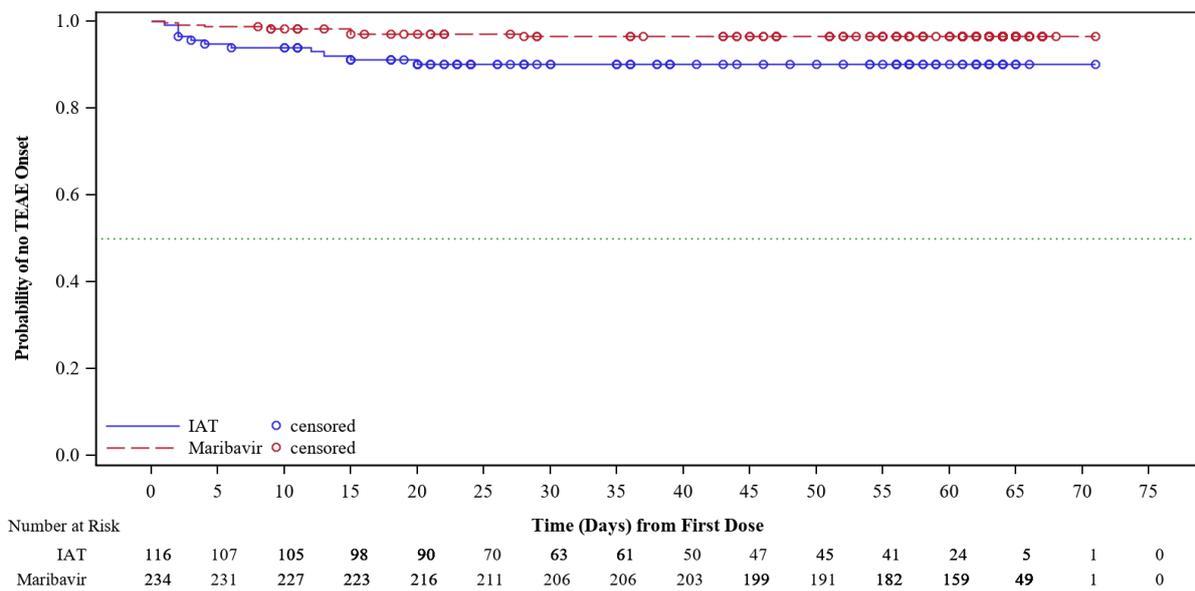


Abbildung 4-20 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypokaliämie (PT). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.27.1.8

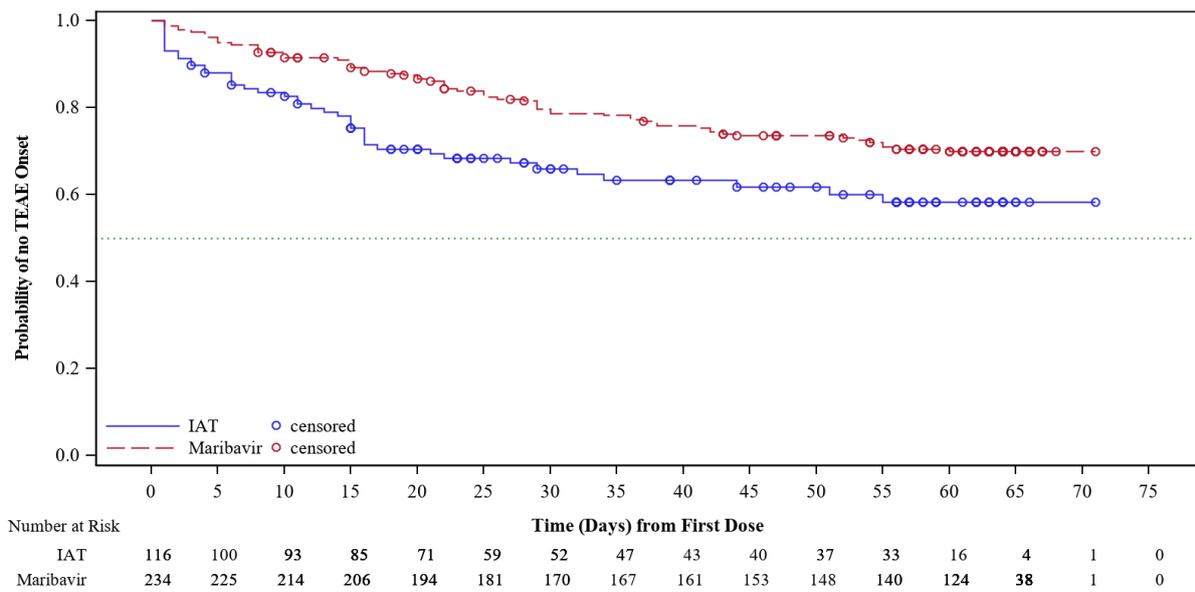


Abbildung 4-21 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.27.1.9

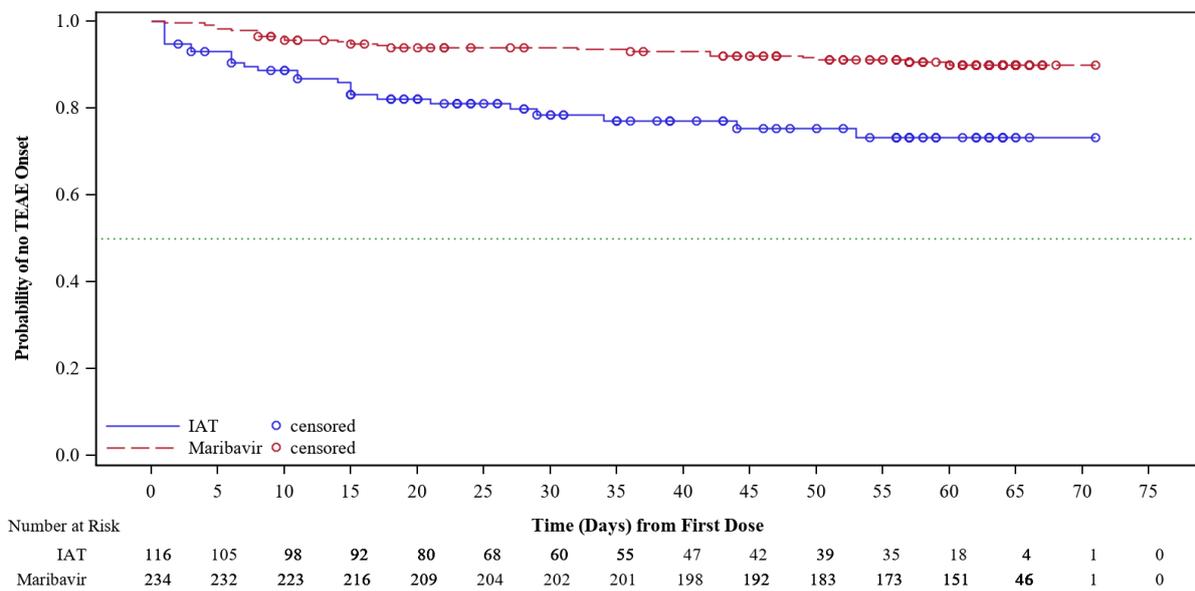


Abbildung 4-22 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Neutropenie (PT). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.27.1.10

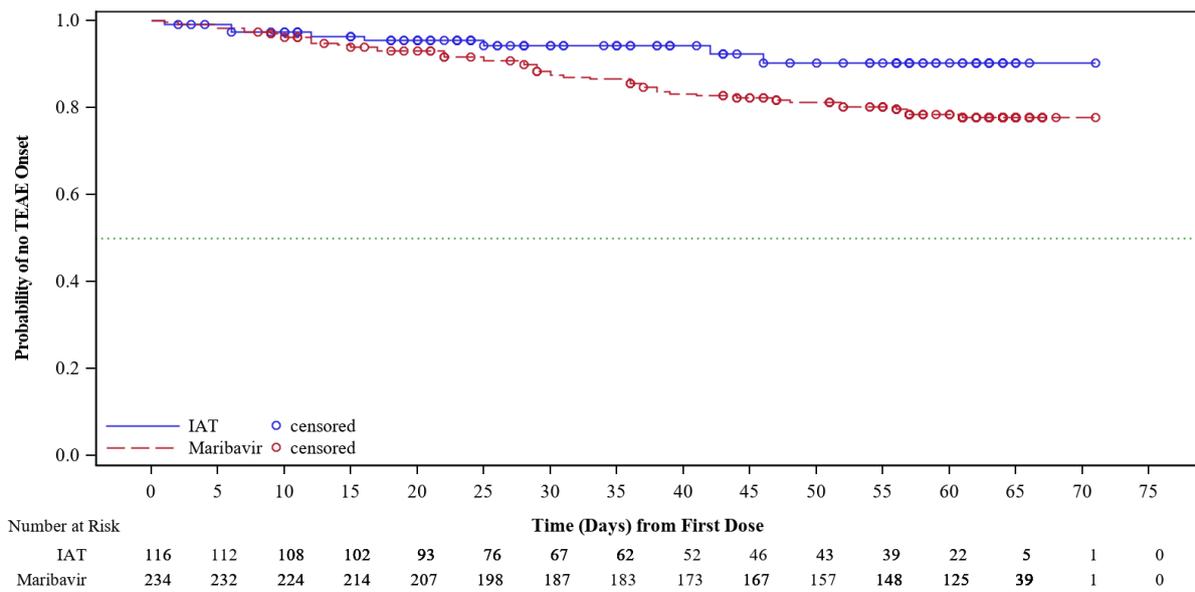


Abbildung 4-23 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.27.1.11

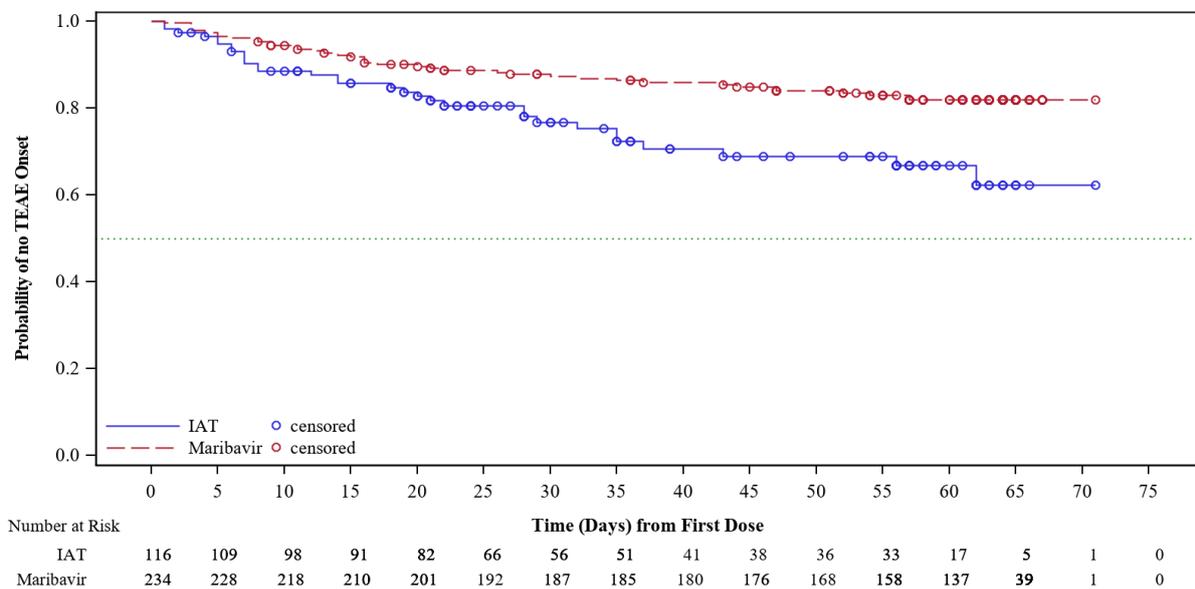


Abbildung 4-24 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.27.1.12

Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE nach SOC und PT

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und Preferred Terms (PT) zeigen sich auf SOC- und PT-Ebene keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Tage)			
Ereignisse, n (%)	90 (38,5)	43 (37,1)	0,8
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (29,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (19,0; nicht schätzbar)	(0,5; 1,1) 0,188
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	53 (22,6)	17 (14,7)	1,1
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (66,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,6; 1,9) 0,795
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
Ereignisse, n (%)	13 (5,6)	6 (5,2)	0,8
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 2,1) 0,630
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort(SOC)			
Ereignisse, n (%)	12 (5,1)	3 (2,6)	1,3
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,4; 4,6) 0,694
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums(SOC)			
Ereignisse, n (%)	11 (4,7)	5 (4,3)	0,8
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 2,4) 0,749
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Ereignisse, n (%)	9 (3,8)	7 (6,0)	0,5
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,2; 1,2) 0,116

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)			
Ereignisse, n (%)	9 (3,8)	6 (5,2)	0,6
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,2; 1,8) 0,390
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>SOC und PT sind dargestellt wenn ein Ereignis bei ≥ 5 % der Patienten in einem der Studienarme oder ≥ 10 Patienten in einem der Studienarme aufgetreten ist.</p> <p>Hazard Ratio und Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>Quelle: (76); Tabelle im Zusatzanalysendokument: Table 14.3.1.27.2</p>			

Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT

Für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Maribavir gegenüber der Kontrolltherapie in drei Systemorganklassen und sieben PT. Diesen Vorteilen stehen keine Nachteile gegenüber.

Statistisch signifikante Vorteile von Maribavir:

- Untersuchungen (SOC)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)
- Anämie (PT)
- Leukopenie (PT)
- Neutropenie (PT)
- Thrombozytopenie (PT)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
- Akute Nierenschädigung (PT)
- Nierenversagen (PT)
- Nierenfunktionsbeeinträchtigung (PT)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte (Tage)			
Ereignisse, n (%)	31 (13,2)	37 (31,9)	0,3
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (19,0; nicht schätzbar)	(0,2; 0,5) < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	17 (7,3)	8 (6,9)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 1,7) 0,488
Zytomegalievirus-Infektion (PT)			
Ereignisse, n (%)	7 (3,0)	1 (0,9)	2,2
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 18,0) 0,455
Virämie durch Zytomegalie-Virus (PT)			
Ereignisse, n (%)	4 (1,7)	2 (1,7)	0,6
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,1; 3,4) 0,573
Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion (PT)			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	0	128 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,475
Enzephalitis durch Zytomegalievirus (PT)			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	1 (0,9)	0,9
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,1; 10,2) 0,947
Zytomegalievirus Syndrom (PT)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	458 x 10 ⁴
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,630

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
<i>Lungentuberkulose (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	1668 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,495
<i>Septischer Schock (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	156 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,522
<i>BK Virus-Infektion (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,095
<i>Choriorretinitis durch Zytomegalievirus (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,139
<i>Virale Enzephalitis (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,149
<i>Virale hämorrhagische Zystitis (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,142
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
Ereignisse, n (%)	4 (1,7)	3 (2,6)	0,5
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,1; 2,3) 0,357
<i>Diarrhoe (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	1 (0,9)	0,6
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,1; 7,3) 0,720

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Übelkeit (PT)			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	1 (0,9)	0,8
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,1; 9,0) 0,858
Erbrechen (PT)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	1 (0,9)	0,4
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; 6,2) 0,481
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
Ereignisse, n (%)	3 (1,3)	0	172 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,225
Dysgeusie (PT)			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	0	172 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,320
Kopfschmerzen (PT)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	169E5
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,489
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)			
Ereignisse, n (%)	3 (1,3)	0	167 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,236
Hypoxie (PT)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	169 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,489
Pneumomediastinum (PT)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	169 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,489

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
<i>Lungenembolie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	166 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,495
<i>Respiratorische Insuffizienz (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	165 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,500
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	1 (0,9)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,1; 7,5) 0,740
<i>Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	141 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,566
<i>Fieber (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	458 x 10 ⁴
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,630
<i>Ödem peripher (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,143
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	2 (1,7)	0,3
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; 2,5) 0,263
<i>Rezidiv einer akuten lymphatischen Leukämie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	0	464 x 10 ⁴
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,487

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
<i>Rezidiv einer akuten myeloischen Leukämie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,150
<i>Leukämierезidiv (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,143
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	1 (0,9)	0,4
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; 6,7) 0,520
<i>Leberversagen (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	165 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0; nicht schätzbar) 0,499
<i>Hyperbilirubinämie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	171 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,485
<i>Cholezystitis (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht erreichbar) 0,091
Untersuchungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	3 (2,6)	0,1
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; 1,2) 0,033
<i>Leberenzym erhöht (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	461 x 10 ⁴
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,626

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
<i>Kreatinin im Blut erhöht (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,143
<i>Gewicht erniedrigt (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,107
<i>Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,148
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,9)	0	166 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,495
<i>Arthralgie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,9)	0	166 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,495
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	1 (0,9)	0,5
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; 7,7) 0,595
<i>Gemütszustand verändert (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	169 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,489
<i>Delirium (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,148

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Ereignisse, n (%)	0	13 (11,2)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) < 0,001
Anämie (PT)			
Ereignisse, n (%)	0	2 (1,7)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,026
Leukopenie (PT)			
Ereignisse, n (%)	0	3 (2,6)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,011
Neutropenie (PT)			
Ereignisse, n (%)	0	11 (9,5)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) < 0,001
Thrombozytopenie (PT)			
Ereignisse, n (%)	0	4 (3,4)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) < 0,001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)			
Ereignisse, n (%)	0	11 (9,5)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) < 0,001
Akute Nierenschädigung (PT)			
Ereignisse, n (%)	0	6 (5,2)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) < 0,001
Nephropathie toxisch (PT)			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,139

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
<i>Proteinurie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,150
<i>Nierenversagen (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	2 (1,7)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,034
<i>Nierenfunktionsbeeinträchtigung (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	2 (1,7)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,020
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Es sind alle UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aufgeführt.</p> <p>Hazard Ratio und Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>Quelle: (76); Tabelle im Zusatzanalysendokument: Table 14.3.1.28.1</p>			

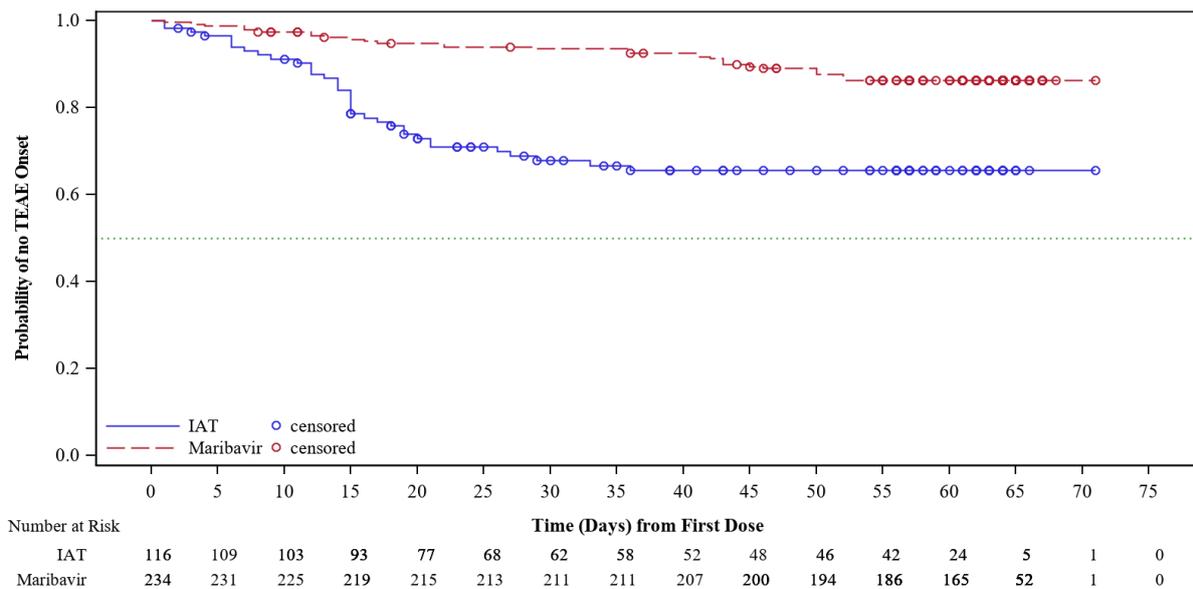


Abbildung 4-25 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte (Tage). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.26.1.3

Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von SUE nach SOC und PT

Für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von SUE nach SOC und PT zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Maribavir gegenüber der Kontrolltherapie in zwei Systemorganklassen und zwei PT. Diesen Vorteilen stehen keine Nachteile gegenüber.

Statistisch signifikante Vorteile von Maribavir:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)
- Neutropenie (PT)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
- Akute Nierenschädigung (PT)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte (Tage)			
Ereignisse, n (%)	20 (8,5)	17 (14,7)	0,4
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (19,0; nicht schätzbar)	(0,2; 0,8) 0,012
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	12 (5,1)	6 (5,2)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 2,0) 0,541
Zytomegalievirus-Infektion (PT)			
Ereignisse, n (%)	6 (2,6)	1 (0,9)	1,9
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,2; 16,3) 0,533
Virämie durch Zytomegalie-Virus (PT)			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	1 (0,9)	0,6
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,1; 6,9) 0,680
Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion (PT)			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	0	128 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,475
Enzephalitis durch Zytomegalievirus (PT)			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	1 (0,9)	0,9
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,1; 10,2) 0,947
Zytomegalievirus Syndrom (PT)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	458 x 10 ⁴
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,630

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
<i>Lungentuberkulose (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	166 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,495
<i>Septischer Schock (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	156 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,522
<i>BK Virus-Infektion (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,095
<i>Choriorretinitis durch Zytomegalievirus (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,139
<i>Virale Enzephalitis (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,149
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	1 (0,9)	0,4
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; 6,0) 0,466
<i>Übelkeit (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	1 (0,9)	0,4
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; 6,0) 0,466
<i>Erbrechen (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	134 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,590

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums(SOC)			
Ereignisse, n (%)	3 (1,3)	0	167 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,236
<i>Hypoxie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	169 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,489
<i>Pneumomediastinum (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	169 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,489
<i>Lungenembolie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	166 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,495
<i>Respiratorische Insuffizienz (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	165 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,500
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort(SOC)			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	0	134 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,454
<i>Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	141 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,566
<i>Fieber (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	458 x 10 ⁴
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,630

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	2 (1,7)	0,2
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; 2,1) 0,134
Rezidiv einer akuten lymphatischen Leukämie (PT)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	128 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,615
Rezidiv einer akuten myeloischen Leukämie (PT)			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,150
Leukämierезidiv (PT)			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,143
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	1 (0,9)	0,4
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; 6,4) 0,504
Leberversagen (PT)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	165 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0; nicht schätzbar) 0,499
Cholezystitis (PT)			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht erreichbar) 0,091
Untersuchungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	461 x 10 ⁴
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,626

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
<i>Leberenzym erhöht (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	461 x 10 ⁴ (0,0; nicht schätzbar) 0,626
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Ereignisse, n (%)	0	2 (1,7)	0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,041
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	
<i>Neutropenie (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	2 (1,7)	0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,041
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)			
Ereignisse, n (%)	0	5 (4,3)	0,0 (0,0; nicht schätzbar) < 0,001
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	
<i>Akute Nierenschädigung (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	4 (3,4)	0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,003
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	
<i>Nierenfunktionsbeeinträchtigung (PT)</i>			
Ereignisse, n (%)	0	1 (0,9)	0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,064
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Es sind alle SUE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aufgeführt.</p> <p>Hazard Ratio und Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>Quelle: (76); Tabelle im Zusatzanalysendokument: Table 14.3.1.28.2</p>			

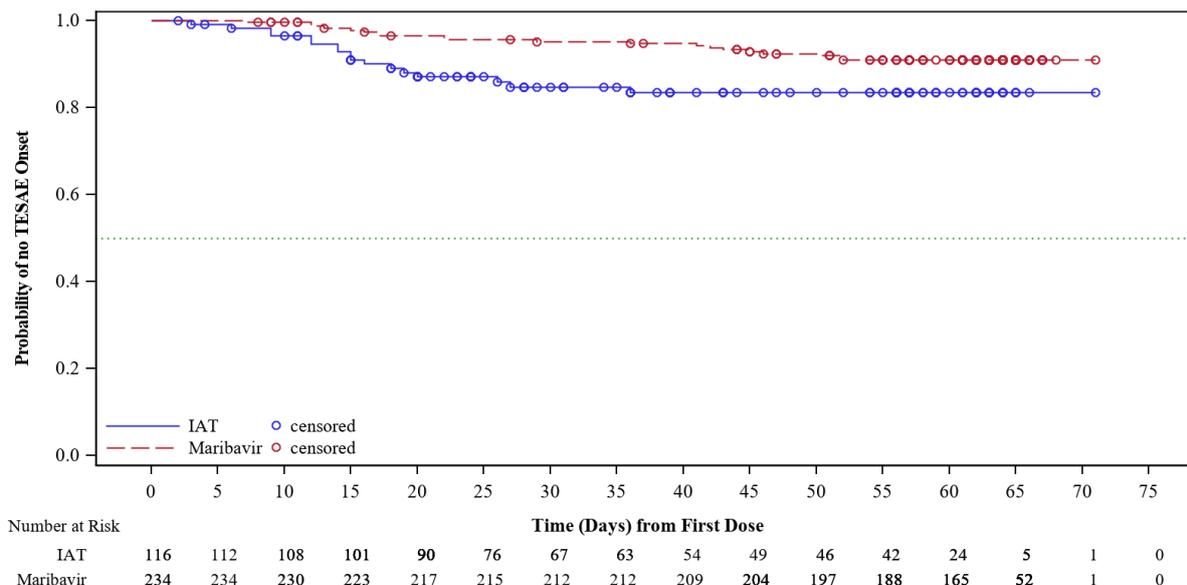


Abbildung 4-26 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte (Tage). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalsendokument: Figure 14.3.1.26.1.4

Zeit bis zum ersten schweren UE nach SOC und PT

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE nach SOC und PT zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Maribavir gegenüber der Kontrolltherapie in einer Systemorganklasse und einem PT. Diesen Vorteilen stehen keine Nachteile gegenüber.

Statistisch signifikante Vorteile von Maribavir:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)
- Neutropenie (PT)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten schweren UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Tage)			
Ereignisse, n (%)	75 (32,1)	44 (37,9)	0,6
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (43,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (15,0; nicht schätzbar)	(0,4; 0,9) 0,014

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)			
Ereignisse, n (%)	30 (12,8)	11 (9,5)	1,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (66,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,5; 2,0) 0,958
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Ereignisse, n (%)	17 (7,3)	21 (18,1)	0,3
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,2; 0,6) < 0,001
Neutropenie (PT)			
Ereignisse, n (%)	4 (1,7)	12 (10,3)	0,1
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; 0,4) < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
Ereignisse, n (%)	12 (5,1)	3 (2,6)	1,6
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,4; 5,5) 0,491
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)			
Ereignisse, n (%)	12 (5,1)	2 (1,7)	2,6
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,6; 11,5) 0,205
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. SOC und PT sind dargestellt wenn ein Ereignis bei ≥ 5 % der Patienten in einem der Studienarme oder ≥ 10 Patienten in einem der Studienarme aufgetreten ist. Hazard Ratio und Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode berechnet. Quelle: (76); Tabelle im Zusatzanalysendokument: Table 14.3.1.27.3</p>			

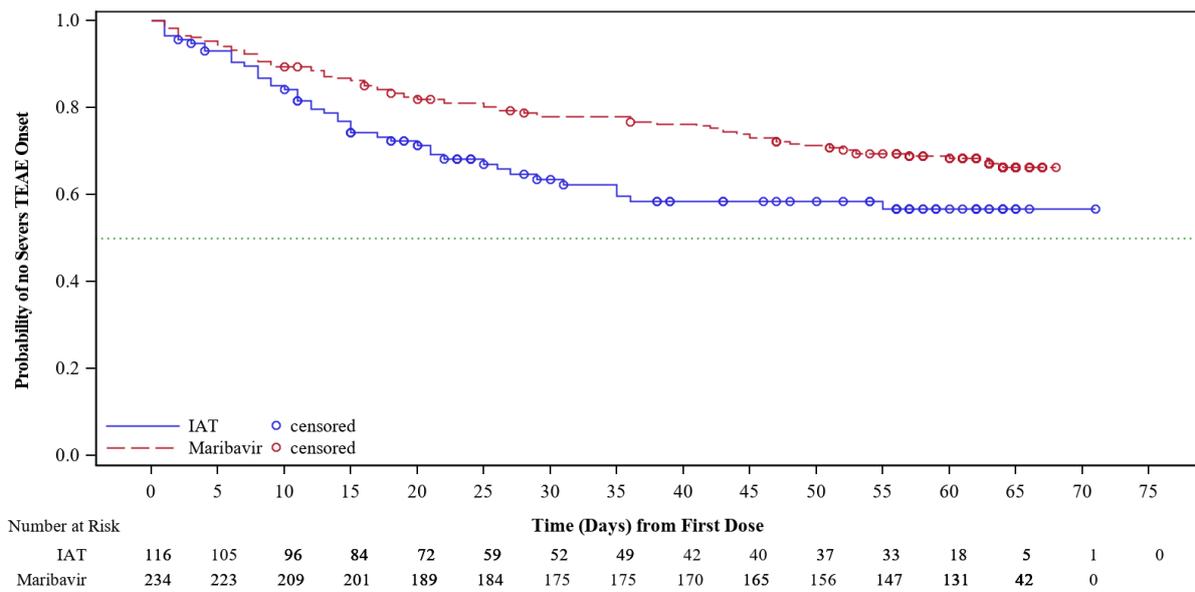


Abbildung 4-27 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Tage). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.26.1.9

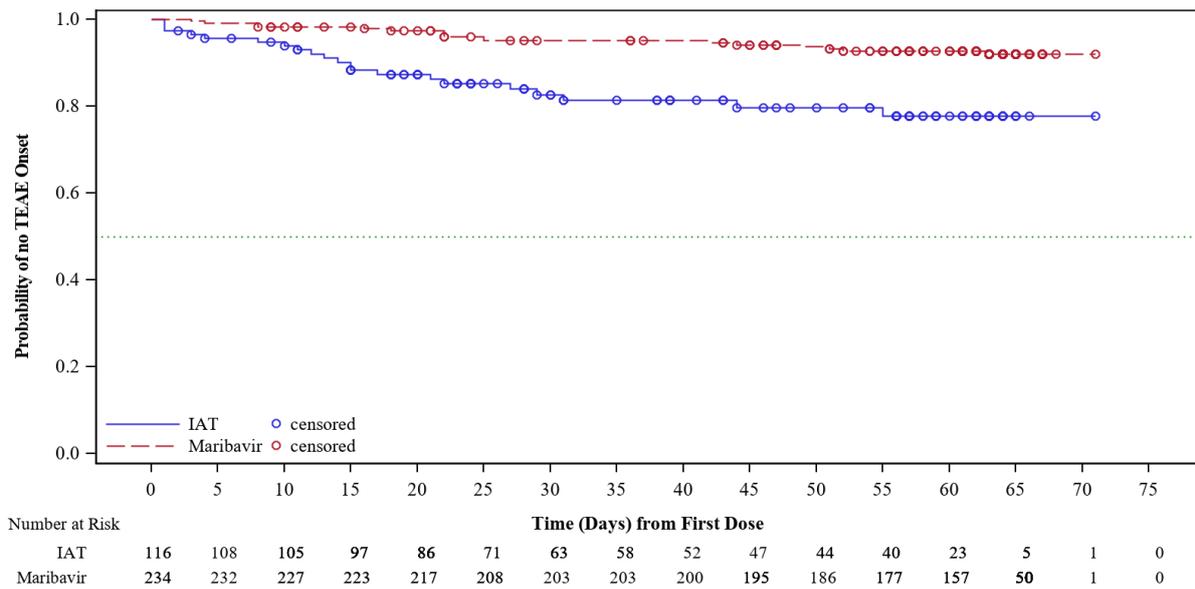


Abbildung 4-28 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von schweren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.27.3.1

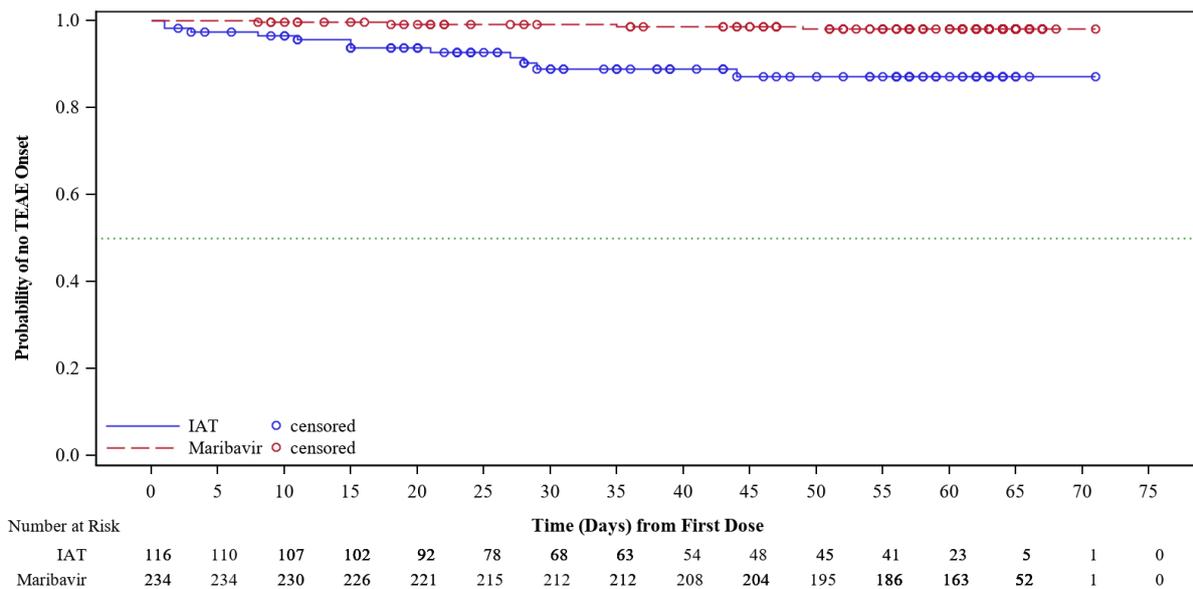


Abbildung 4-29 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von schwerer Neutropenie (PT). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.27.3.2

Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE von besonderem Interesse (AESI)

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse (AESI) zeigten sich statistisch signifikante Nachteile von Maribavir gegenüber der Kontrolltherapie. Eine Betrachtung der nach Schweregrad unterteilten Ereignisse zeigt einen signifikanten Nachteil von Maribavir für milde AESI, keine signifikanten Unterschiede für AESI von moderater Intensität mit einem numerischen Vorteil für Maribavir und einen statistisch signifikanten Vorteil von Maribavir gegenüber der Kontrollgruppe bei schweren AESI.

Für die einzelnen AESI-Klassen zeigten sich in der Gesamtbetrachtung sowie der Betrachtung differenziert nach Schweregraden statistisch signifikante Nachteile für Maribavir bei:

- Geschmacksstörung (Dysgeusie) – Gesamt
- Geschmacksstörung (Dysgeusie) – Mild
- Immunsuppressivumspiegel erhöht – Gesamt

Für die einzelnen AESI-Klassen zeigten sich in der Gesamtbetrachtung sowie der Betrachtung differenziert nach Schweregraden statistisch signifikante Vorteile für Maribavir bei:

- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe – Moderat
- Neutropenie – Gesamt
- Neutropenie – Schwer

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AESI, Tage)			
Ereignisse, n (%)	187 (79,9)	74 (63,8)	1,6
Median (Q25; Q75)	8,5 (2,0; 29,0)	19,0 (7,0; nicht schätzbar)	(1,2; 2,0) < 0,001
Mild			
Ereignisse, n (%)	97 (41,5)	20 (17,2)	2,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (8,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(1,7; 4,4) < 0,001
Moderat			
Ereignisse, n (%)	57 (24,4)	33 (28,4)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (58,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (29,0; nicht schätzbar)	(0,4; 1,0) 0,070
Schwer			
Ereignisse, n (%)	33 (14,1)	21 (18,1)	0,6
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 1,0) 0,049
Geschmacksstörung (Dysgeusie)			
Ereignisse, n (%)	108 (46,2)	5 (4,3)	13,3
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (2,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(5,4; 32,6) < 0,001
Mild			
Ereignisse, n (%)	96 (41,0)	4 (3,4)	14,3
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (3,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(5,2; 38,8) < 0,001
Moderat			
Ereignisse, n (%)	11 (4,7)	1 (0,9)	5,3
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,7; 40,8) 0,075

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Schwer			
Ereignisse, n (%)	1 (0,4)	0	147 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,549
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe			
Ereignisse, n (%)	78 (33,3)	44 (37,9)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (24,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (15,0; nicht schätzbar)	(0,5; 1,0) 0,080
Mild			
Ereignisse, n (%)	43 (18,4)	20 (17,2)	0,9
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,5; 1,5) 0,714
Moderat			
Ereignisse, n (%)	30 (12,8)	24 (20,7)	0,5
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (56,0; nicht schätzbar)	(0,3; 0,8) 0,004
Schwer			
Ereignisse, n (%)	5 (2,1)	0	149 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,184
Invasive fungale oder bakterielle oder virale Erkrankungen			
Ereignisse, n (%)	55 (23,5)	22 (19,0)	1,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (64,0; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,6; 1,6) 0,873
Mild			
Ereignisse, n (%)	12 (5,1)	3 (2,6)	1,4
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,4; 4,9) 0,640

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Moderat			
Ereignisse, n (%)	28 (12,0)	13 (11,2)	0,8
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,4; 1,6) 0,530
Schwer			
Ereignisse, n (%)	15 (6,4)	6 (5,2)	1,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,4; 2,5) 0,938
Neutropenie			
Ereignisse, n (%)	24 (10,3)	30 (25,9)	0,3
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (34,0; nicht schätzbar)	(0,2; 0,5) < 0,001
Mild			
Ereignisse, n (%)	7 (3,0)	7 (6,0)	0,4
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,1; 1,1) 0,075
Moderat			
Ereignisse, n (%)	12 (5,1)	7 (6,0)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,3; 1,7) 0,381
Schwer			
Ereignisse, n (%)	5 (2,1)	16 (13,8)	0,1
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; 0,3) < 0,001
Graft-versus-Host-Disease (GVHD)			
Ereignisse, n (%)	21 (9,0)	5 (4,3)	1,5
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,6; 4,1) 0,386

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Mild			
Ereignisse, n (%)	12 (5,1)	3 (2,6)	1,5
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,4; 5,5) 0,511
Moderat			
Ereignisse, n (%)	6 (2,6)	2 (1,7)	1,0
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,2; 5,1) 0,990
Schwer			
Ereignisse, n (%)	3 (1,3)	0	133 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,364
Transplantatabstoßung (Graft Rejection) (acute, chronic, or failure)			
Ereignisse, n (%)	8 (3,4)	3 (2,6)	0,9
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,2; 3,4) 0,863
Mild			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	1 (0,9)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,1; 8,3) 0,803
Moderat			
Ereignisse, n (%)	4 (1,7)	2 (1,7)	0,6
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,1; 3,5) 0,599
Schwer			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	0	148 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,409

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Immunsuppressivumspiegel erhöht			
Ereignisse, n (%)	21 (9,0)	1 (0,9)	9,8
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (16,0; nicht schätzbar)	(1,3; 72,5) 0,006
Mild			
Ereignisse, n (%)	13 (5,6)	1 (0,9)	6,1
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,8; 46,6) 0,046
Moderat			
Ereignisse, n (%)	6 (2,6)	0	164 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,104
Schwer			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	0	155 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,369
Organinvasive CMV-Erkrankung und CMV-Syndrom			
Ereignisse, n (%)	8 (3,4)	4 (3,4)	0,7
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,2; 2,3) 0,541
Mild			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	0	153 x 10 ⁵
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; nicht schätzbar) 0,378
Moderat			
Ereignisse, n (%)	2 (0,9)	2 (1,7)	0,3
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	(0,0; 2,3) 0,233

Studie SHP620-303	Maribavir N = 234	IAT N = 116	Hazard Ratio (0,95-KI) p-Wert
Schwer			
Ereignisse, n (%)	4 (1,7)	2 (1,7)	0,7 (0,1; 3,9)
Median (Q25; Q75)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	nicht schätzbar (nicht schätzbar; nicht schätzbar)	0,688
Hazard Ratio und Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regressionsmodell berechnet, der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode berechnet. Quelle: (76); Tabelle im Zusatzanalysendokument: Table 14.3.1.29.1			

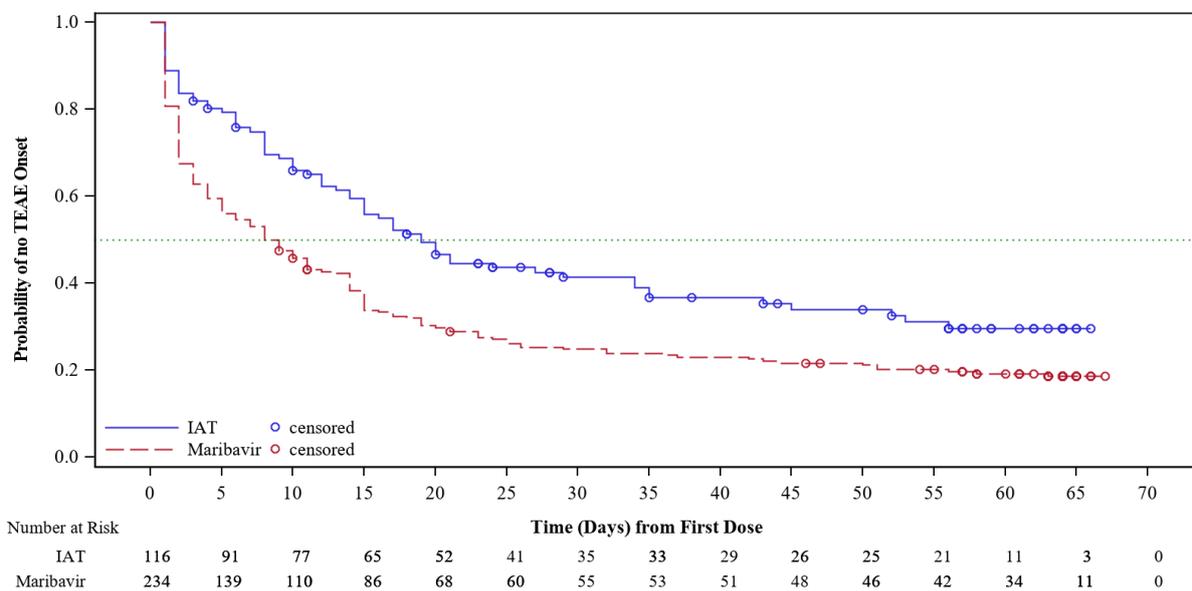


Abbildung 4-30 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AE) (Tage). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.29.1.1

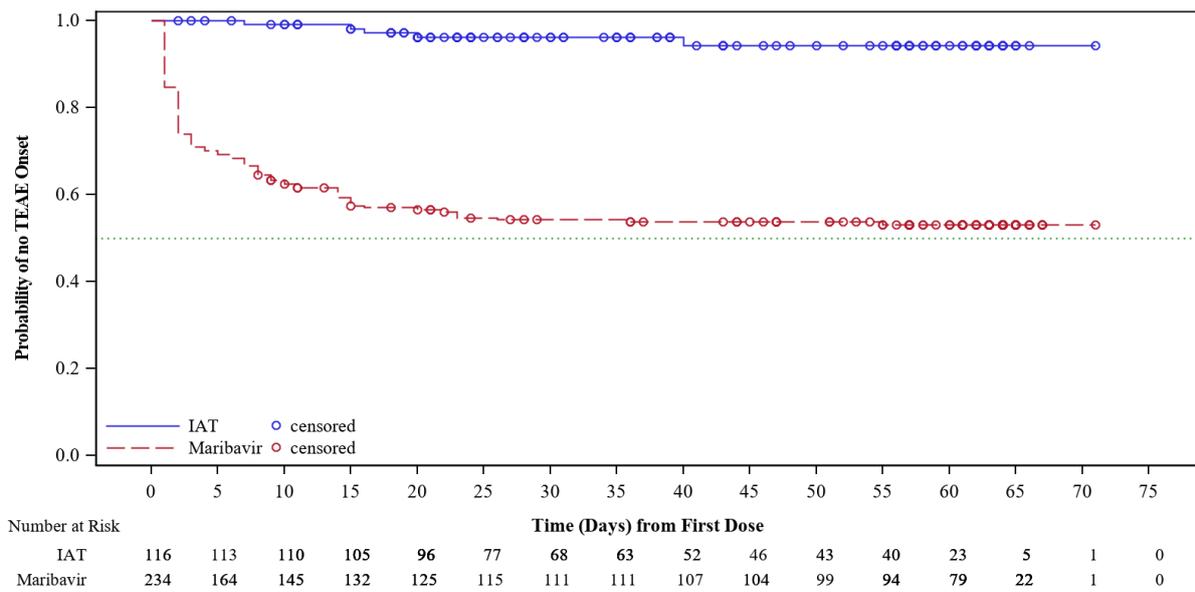


Abbildung 4-31 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Geschmacksstörung (Dysgeusie). Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.29.1.2

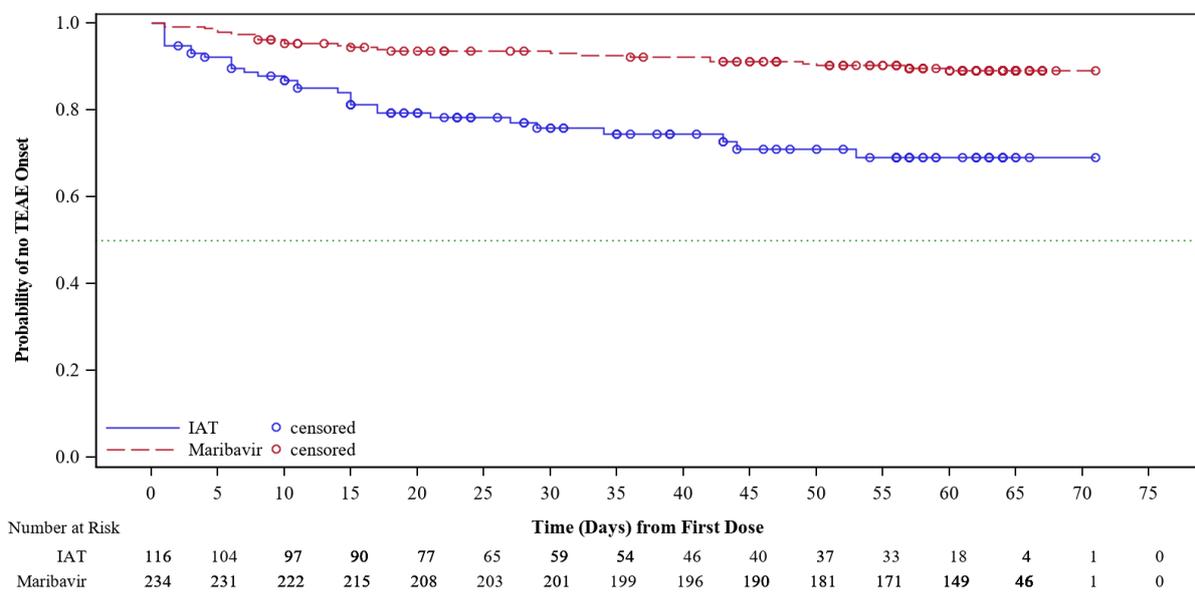


Abbildung 4-32 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Neutropenie Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.29.1.3

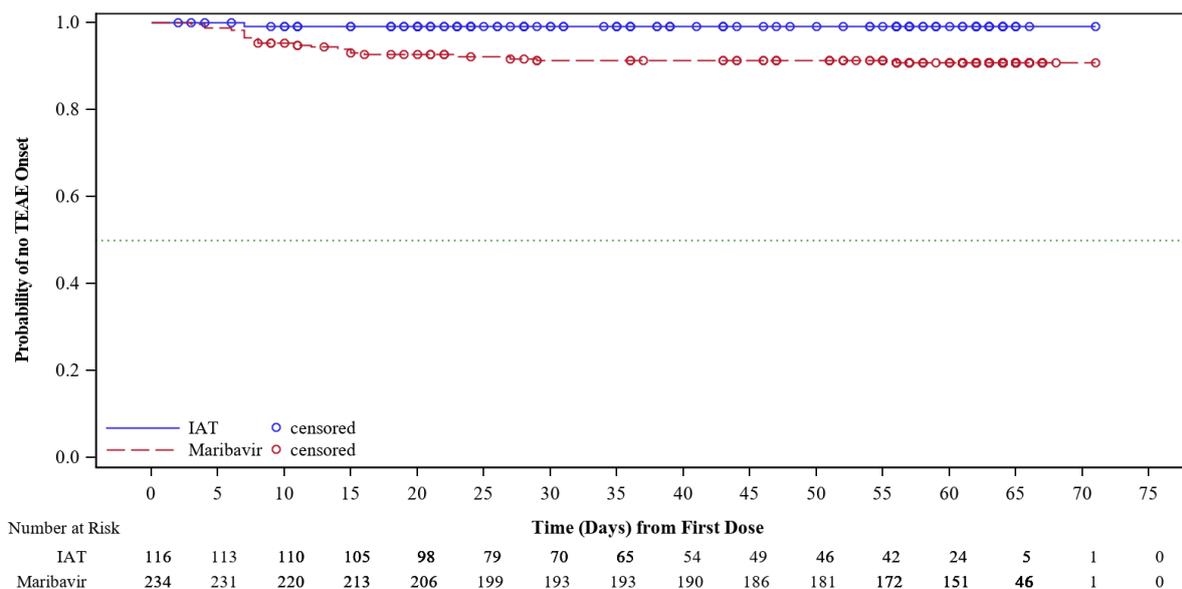


Abbildung 4-33 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Immunsuppressivumspiegel erhöht. Quelle: (77); Abbildung im Zusatzanalysendokument: Figure 14.3.1.29.1.4

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-46: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-47 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-47: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
Nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie

SHP620-303

Publikationen

Avery, R. K., et al. (2022). "Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial." *Clinical infectious diseases* 75(4): 690-701. (8)

Studienbericht und zusätzliche Analysen

SHP620-303 Studienbericht (9)

SHP620-303 Zusatzanalysendokument, Tabellen (76)

SHP620-303 Zusatzanalysendokument, Kaplan-Meier-Plots (77)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov: NCT02931539 (74)

EU-CTR: 2015-004725-13 (75)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige**

Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-49: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem

zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen im Anwendungsgebiet), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen im Anwendungsgebiet), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen im Anwendungsgebiet, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-57: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SHP620-202	ja	ja	abgeschlossen	Gesamt max. 36 Wochen: Behandlungsphase: max. 24 Wochen Follow-up Phase: 12 Wochen Studienbeginn: 17.07.2012 Studienende: 05.12.2014	a) MBV 400 mg BID b) MBV 800 mg BID c) MBV 1.200 mg BID
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Bei der Studie SHP620-202 handelt es sich um eine randomisierte, nicht-kontrollierte Phase 2 Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von drei verschiedenen Dosierungen von Maribavir zur Behandlung von Patienten mit einer Cytomegalievirus-Infektion oder -Erkrankung nach Transplantation, die resistent oder refraktär gegenüber einer oder mehrerer Behandlungen mit Ganciclovir, Valganciclovir oder Foscarnet sind.

Die Studie SHP620-202 ist aufgrund ihres nicht aktiv kontrollierten Designs nicht geeignet, um Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Maribavir abzuleiten. Die Studie SHP620-202 ist Teil des bei der EMA eingereichten Zulassungspakets und wurde in einer dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechenden Patientenpopulation durchgeführt. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des zulassungskonform behandelten Studienarms der Studie an dieser Stelle ergänzend dargestellt, ohne für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir herangezogen zu werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-57 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 18.10.2022

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-57 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen im Anwendungsgebiet mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
SHP620-202	A5 – keine RCT, Studie ist nicht kontrolliert

Die Tabelle 4-57 aufgeführte Studie SHP620-202 wird ergänzend dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Maribavir wird ausschließlich auf Basis der Phase 3 Studie SHP6202-303 abgeleitet, siehe Abschnitt 4.3.1 und Abschnitt 4.4.2.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde auf RCT beschränkt, um den Anforderungen der G-BA Verfahrensordnung zu entsprechen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2).

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Maribavir wird auf Basis der RCT SHP620-303 abgeleitet, siehe Abschnitt 4.3.1 und Abschnitt 4.4.2.

Darüber hinaus wurde keine bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-57) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-59: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-59 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde auf RCT beschränkt, um den Anforderungen der G-BA Verfahrensordnung zu entsprechen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.3).

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Maribavir wird auf Basis der RCT SHP620-303 abgeleitet, siehe Abschnitt 4.3.1 und Abschnitt 4.4.2.

Darüber hinaus wurde keine Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-57) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-60: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-60 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde auf RCT beschränkt, um den Anforderungen der G-BA Verfahrensordnung zu entsprechen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Maribavir wird auf Basis der RCT SHP620-303 abgeleitet, siehe Abschnitt 4.3.1 und Abschnitt 4.4.2.

Darüber hinaus wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-61: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
SHP620-202 ^e	ja	ja	nein	ja (78)	ja (79, 80)	ja (58)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
e: Die Studie SHP620-202 ist aufgrund ihres nicht-kontrollierten Designs nicht geeignet, um Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Maribavir abzuleiten. Die Studie SHP620-202 ist Teil des bei der EMA eingereichten Zulassungspakets und wurde in einer dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechenden Patientenpopulation durchgeführt. Aus diesem Grund wird die Studie an dieser Stelle ergänzend dargestellt, ohne für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir herangezogen zu werden. Die Studie wird nicht in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-62: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt ^c ; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^c
SHP620-202	Phase 2, randomisiert, doppelt verblindet (Dosis), parallel, nicht-kontrolliert, Dosisfindung	Patienten (≥ 12 Jahre und ≥ 40 kg) mit einer CMV-Infektion oder -Erkrankung nach Transplantation (SOT oder HSCT), die refraktär (mit oder ohne Resistenz) gegenüber der Behandlung mit Ganciclovir, Valganciclovir oder Foscarnet oder jeglicher Kombination dieser Wirkstoffe ist	<u>MBV 400 mg BID^a</u> : N = 40 <u>MBV 800 mg BID^a</u> : N = 40 <u>MBV 1.200 mg BID^a</u> : N = 40	<u>Screening</u> : max. 21 Tage <u>Behandlungsphase</u> : max. 24 Wochen ^b <u>Follow-up Phase</u> : 12 Wochen <u>Studiendauer</u> : 2 Jahre, 4 Monate <u>Einschluss des 1. Patienten</u> : 17.07.2012 <u>Finale Visite des letzten Patienten</u> : 05.12.2014 <u>Finaler Datenschnitt</u> : 05.12.2014	Multizentrisch (27 Studienzentren in den USA) <u>Zeitraum der Durchführung</u> : 07/2012 – 12/2014	<u>Primärer Endpunkt</u> : • CMV-Infektionskontrolle <u>Endpunkte zur Sicherheit</u> : • Mortalität jeglicher Ursache • Unerwünschte Ereignisse • AESI
<p>a: Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich die zugelassene Dosierung von Maribavir von 400 mg BID relevant. b: Patienten mussten ein virologisches Mindestansprechen in Woche 3 und Woche 6 erreichen, um die Behandlung mit Maribavir über den jeweiligen Zeitpunkt</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt ^c ; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^c
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>hinaus fortzuführen. Zu Woche 3 war jegliche Verringerung der CMV-DNA-Konzentration im Blut zwischen Baseline und den CMV-Testergebnisse in Woche 2 ausreichend, um die Studienbehandlung fortzuführen. Zu Woche 6 musste eine Verringerung der CMV-DNA-Konzentration im Blut von $\geq 2 \log_{10}$ zwischen Baseline und den CMV-Testergebnissen in Woche 5 vorliegen oder CMV-DNA-Konzentration im Blut unter der Nachweisgrenze liegen, um die Behandlung mit Maribavir bis zu Woche 24, nach Ermessen des Studienarztes, fortzuführen.</p> <p>c: Es werden ausschließlich die im Dossier präsentierten patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Eine vollständige Darstellung ist den dem Studienbericht zu entnehmen.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: (78, 81)</p>						

Tabelle 4-63: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1: MBV 400 mg BID ^a	Behandlungscharakteristika
SHP620-202	MBV 400 mg BID	Patienten mussten ein virologisches Mindestansprechen in Woche 3 und Woche 6 erreichen, um die Behandlung mit Maribavir über den jeweiligen Zeitpunkt hinaus fortzuführen. Zu Woche 3 war jegliche Verringerung der CMV-DNA-Konzentration im Blut zwischen Baseline und den CMV-Testergebnisse in Woche 2 ausreichend, um die Studienbehandlung fortzuführen. Zu Woche 6 musste eine Verringerung der CMV-DNA-Konzentration im Blut von $\geq 2 \log_{10}$ zwischen Baseline und den CMV-Testergebnissen in Woche 5 vorliegen oder die CMV-DNA-Konzentration im Blut unter der Nachweisgrenze liegen, um die Behandlung mit Maribavir bis zu Woche 24, nach Ermessen des Studienarztes, fortzuführen.
<p>a: Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich die zugelassene Dosierung von Maribavir von 400 mg BID relevant. Die weiteren Studienarme (MBV 800 mg BID und MBV 1.200 mg BID) werden daher nicht präsentiert.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: (78, 81)</p>		

Tabelle 4-64: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-202	MBV 400 mg BID N = 40
Alter (Jahre), n	
MW (SD)	52,1 (14,25)
Median (min, max)	54,5 (18,74)
Altersgruppen (Kategorie), n (%)	
18 bis 44 Jahre	11 (27,5)
45 bis 64 Jahre	22 (55,0)
65 bis 75 Jahre	7 (17,5)
Geschlecht, n (%)	
weiblich	19 (47,5)
männlich	21 (52,5)
BMI (kg/m²)	
weiblich, n	18
Mittelwert (SD)	25,4 (5,17)
Median (min, max)	25,5 (18,41)
männlich, n	21

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mittelwert (SD)	26,3 (3,57)
Median (min, max)	27,1 (19,33)
Ethnie, n (%)	
asiatisch	2 (5,0)
Nicht-kaukasisch oder afroamerikanisch	6 (15,0)
Ureinwohner einer Pazifikinsel/Hawai	0
kaukasisch	32 (80,0)
andere	0
Ethnische Abstammung, n (%)	
Hispanisch oder lateinamerikanisch	2 (5,0)
Nicht-hispanisch oder -lateinamerikanisch	37 (92,5)
Nicht angegeben/unbekannt	1 (2,5)
Leberfunktion, n (%)	
Keine chronische Lebererkrankung	32 (80,0)
Chronische Lebererkrankung	
Child-Pugh Klasse A	5 (12,5)
Child-Pugh Klasse B	3 (7,5)
Child-Pugh Klasse C	0
Aktuellstes Transplantat, n (%)	
Stammzell-Transplantat	16 (40,0)
Organ-Transplantat	24 (60,0)
Primäre Grunderkrankung in ≥ 5 % der Patienten, n (%)	
Akute myeloische Leukämie	4 (10,0)
Non-Hodkin's Lymphom	4 (10,0)
Diabetes mellitus	3 (7,5)
Idiopathische pulmonale Fibrose	3 (7,5)
Akute lymphatische Leukämie	2 (5,0)
CMV Serostatus, n (%)	
D+ R+	11 (27,5)
D- R+	4 (10,0)
D+ R-	20 (50,0)
D- R-	5 (12,5)
Tage zwischen Transplantation bis zur ersten Dosis der Studienmedikation	
Mittelwert (SD)	429,7 (706,95)
Median (min, max)	244,0 (16, 4.340)
Tage zwischen Transplantation bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Kategorie), n (%)	
1 bis 28	1 (2,5)

29 bis 56	5 (12,5)
57 bis 84	3 (7,5)
85 bis 182	7 (17,5)
183 bis 365	12 (30,0)
> 365	12 (30,0)
Behandlung mit ALA-Präparaten jederzeit zwischen Transplantation und Beginn der Studienmedikation, n (%)	
Ja	15 (37,5)
Nein	25 (62,5)
Tage seit der letzten Verabreichung von ALA-Präparaten	
Mittelwert (SD)	285,2 (268,15)
Median (min, max)	224,0 (27, 1.056)
Tage zwischen Beginn der aktuellen CMV-Infektion bis zur ersten Dosis der Studienmedikation	
Mittelwert (SD)	119,7 (111,22)
Median (min, max)	93,5 (16, 540)
Tage zwischen Beginn der aktuellen CMV-Infektion bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Kategorie), n (%)	
1 bis 14	0
15 bis 21	4 (10,0)
22 bis 28	3 (7,5)
29 bis 56	4 (10,0)
57 bis 84	7 (17,5)
85 bis 182	13 (32,5)
183 bis 365	7 (17,5)
> 365	2 (5,0)
Anzahl quantitativer CMV-Test im Blut/Plasma (lokale Laboranalyse) der aktuellen CMV-Infektion innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung, n	
Mittelwert (SD)	10,6 (5,26)
Median (min, max)	10,0 (3, 26)
Genetische CMV-Mutationen berichtet durch den Studienarzt, die mit einer Resistenz gegen Ganciclovir/Valganciclovir oder Foscarnet assoziiert sind (zum Zeitpunkt der Einschreibung in die Studie), n (%)	
Ja	22 (55,0)
Nein	18 (45,0)
Kategorie der CMV-Infektion/Erkrankung zu Beginn der Studien der Studienmedikation	
Asymptomatische CMV-Infektion	24 (60,0)
Symptomatische CMV-Infektion	10 (25,0)
Fieber > 38°C für mind. zwei Tage	0

Neu aufgetretenes oder erhöhtes Unwohlsein	8 (80,0)
Leukopenie	4 (40,0)
≥ 5 % atypische Lymphozytose	0
Thrombozytopenie	4 (40,0)
Erhöhung ALT oder AST auf ≥ 2 x ULN	1 (10,0)
CMV-Organerkrankung	6 (15,0)
CMV Pneumonie	1 (16,7)
CMV Gastrointestinale Erkrankung	5 (83,3)
CMV Hepatitis	1 (16,7)
CMV Retinitis	1 (16,7)
Reduktion der Immunsuppression vor Beginn der Studienmedikation?	
Ja	13 (32,5)
Nein	27 (67,5)
Eingesetzte Strategien zur Reduktion der Immunsuppression	
Reduzierte Dosis oder Zielkonzentration im Blut	11 (84,6)
Wechsel zu anderem Immunsuppressivum	1 (7,7)
Andere Strategie	1 (7,7)
Informationen zur Stammzelltransplantation N = 16	
Stammzellquelle, n (%)	
Knochenmark	4 (25,0)
Periphere Blutstammzellen	10 (62,5)
Nabelschnurblut	2 (12,5)
Transplantationstyp, n (%)	
Myeloablativ	8 (50,0)
Nicht-myeloablativ	4 (25,0)
Reduzierte Intensität	4 (25,0)
Akute GVHD vorhanden/aktiv zu Studientag 1, n (%)	
Ja	6 (37,5)
Schweregrad 1	3 (18,8)
Schweregrad 2	1 (6,3)
Schweregrad 3	2 (12,5)
Schweregrad 4	0
Nein	10 (62,5)
Chronische GVHD vorhanden/aktiv zu Studientag 1, n (%)	
Ja	2 (12,5)

Nein	14 (87,5)
Informationen zur Organtransplantation	
N = 24	
Transplantat-Typ ^a , n (%)	
Niere	9 (37,5)
Lunge	6 (25,0)
Pankreas	5 (20,8)
Leber	5 (20,8)
Herz	2 (8,3)
Darm	3 (12,5)
Andere	2 (8,3)
<p>a: Die Anteile addieren sich teilweise nicht auf 100 % auf, da die Patienten auch mehrere Transplantate erhalten haben können. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (78)</p>	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der Studie SHP620-202 handelt es sich um eine randomisierte, doppelt verblindete (Dosis) multizentrische Parallelgruppen-Studie der Phase 2 zur Untersuchung der Sicherheit von Maribavir in drei verschiedenen Dosierungen bei der Behandlung von Patienten mit einer CMV-Infektion oder -Erkrankung nach Transplantation, die refraktär (mit oder ohne Resistenz) gegenüber der Behandlung mit Ganciclovir, Valganciclovir oder Foscarnet oder jeglicher Kombination dieser Wirkstoffe sind. Die Studie wurde in 27 Zentren in den USA durchgeführt.

Nach einer Screening-Phase von maximal 21 Tagen wurden die Patienten in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die drei Studienarme zur Behandlung mit Maribavir in einer Dosierung von 400 mg BID, 800 mg BID oder 1.200 mg BID randomisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die zugelassene Dosierung von 400 mg BID Maribavir relevant.

Patienten, Studienärzte und Studienpersonal waren hinsichtlich der verabreichten Dosis von Maribavir verblindet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Transplantationstyp (HSCT oder SOT). Die Behandlung mit Maribavir erfolgte für maximal 24 Wochen. Hierzu mussten die Patienten ein virologisches Mindestansprechen in Woche 3 und Woche 6 erreichen, um die Behandlung mit Maribavir über den jeweiligen Zeitpunkt hinaus fortzuführen. Zu Woche 3 war jegliche Verringerung der CMV-DNA-Konzentration im Blut zwischen Baseline und den CMV-Testergebnissen in Woche 2 ausreichend, um die Studienbehandlung fortzuführen. Zu Woche 6 musste eine Verringerung der CMV-DNA-Konzentration im Blut von $\geq 2 \log_{10}$ zwischen Baseline und den CMV-Testergebnissen in Woche 5 vorliegen oder die CMV-DNA-Konzentration im Blut unter der Nachweisgrenze liegen, um die Behandlung mit Maribavir nach Ermessen des Studienarztes bis zu Woche 24 fortzuführen. Die Nachbeobachtungsphase betrug 12 Wochen.

Patientencharakteristika

Es werden nur die Charakteristika des Studienarmes, der die für die Nutzenbewertung relevante Dosierung von Maribavir von 400 mg BID untersucht, beschrieben (siehe Tabelle 4-64).

Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 52,1 Jahre (Median: 54,5 Jahre). Die Mehrheit der Studienteilnehmer war zwischen 45-64 Jahre alt (55 %). 27,5 % bzw. 17,5 % der Studienteilnehmer waren 18-44 Jahre bzw. 67-75 Jahre alt. Kein Studienteilnehmer war jünger als 18 Jahre. Es waren etwa gleich viele Männer (52,5 %) und Frauen (47,5 %) eingeschlossen.

Die meisten Patienten waren von kaukasischer Ethnizität (80 %). 15,0 % der Patienten waren schwarz oder afroamerikanisch und 5,0 % waren asiatisch. Die meisten Patienten hatten eine nicht-hispanisch oder -lateinamerikanische ethnische Abstammung (92,5 %).

Die Studienteilnehmer hatten entweder eine Stammzelltransplantation (40,0 %) oder eine Organtransplantation (60,0 %) erhalten und waren refraktär zu mind. einer vorherigen Anti-CMV-Therapie. Die Nierentransplantationen machte mit 37,5 % den größten Anteil der Organtransplantationen aus, gefolgt von Lungen- (25,0 %) und Pankreas- und Lebertransplantation (jeweils 20,8 %). Eine akute bzw. chronische GVHD lag bei 37,5 % bzw. 12,5 % der Studienteilnehmern vor. Die Mehrheit der Studienteilnehmer (80,0 %) hatte keine chronische Lebererkrankung. 12,5 % bzw. 7,5 % der Studienteilnehmer hatte eine chronische Lebererkrankung der Child-Pugh Klasse A bzw. Klasse B.

Die Hälfte der Studienteilnehmer (50,0 %) hatte den Spender/Empfänger CMV-Serostatus D+ R-, gefolgt von 27,5 % der Studienteilnehmer mit dem CMV Serostatus D+ R+ und 12,5 % mit dem CMV Serostatus D- R-. 10 % der Studienteilnehmer hatten den CMV-Serostatus D- R+.

Bei der Mehrheit der Studienteilnehmer (60,0 %) lag die Transplantation zum Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation mehr als sechs Monate zurück: bei 30 % der Studienteilnehmer zwischen 183 bis 365 Tage und bei 30 % über 365 Tage. Bei 17,5 % der Studienteilnehmer waren 85 bis 182 Tage seit der Transplantation vergangen und bei 12,5 % bzw. 2,5 % entsprechend 29 bis 56 Tage bzw. 1 bis 28 Tage.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die Studienteilnehmer konnten maximal 24 Wochen mit Maribavir (400 mg BID) behandelt werden, sofern sie die definierten Kriterien des zuvor beschriebenen virologischen Mindestansprechens erfüllten (siehe Tabelle 4-63). Im Durchschnitt wurden die Patienten 85,2 Tage mit mindestens einer Dosis Maribavir von 400 mg pro Tag behandelt, der Median der Behandlungstage lag bei 72,0 Tagen (9-177 Tage). Die Behandlungsdauer, definiert als die Anzahl Tagen von der Einnahme der ersten Dosis bis zur Einnahme der letzten Dosis, betrug im Mittel 86,4 Tage, die mediane Behandlungsdauer betrug 72,0 Tage (9-177 Tage).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SHP620-202	ja ^a	ja ^b	ja ^b	ja ^b	ja	ja	niedrig ^a

a: Bei der Studie SHP620-202 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie, die ergänzend dargestellt und nicht zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen wird. Die Patienten wurden auf drei Studienarme mit verschiedenen Dosierungen von Maribavir (400 mg, 800 mg, 1.200 mg) randomisiert, wobei ausschließlich der Studienarm mit Maribavir in einer Dosis von 400 mg der Zulassung entspricht und daher für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist.

b: Patienten, Studienärzte und Studienpersonal waren hinsichtlich der verabreichten Dosis von Maribavir verblindet.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Evidenzstufe der Studie SHP620-202

Bei der für die Ausmaßbestimmung des Zusatznutzens von Maribavir nicht relevante Studie SHP620-202 handelt es sich um eine randomisierte, Dosis-verblindete, nicht-kontrollierte

Studie der Evidenzstufe Ib, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig einzustufen ist. Da es sich hierbei jedoch nicht um geeignete vergleichende Evidenz handelt, kann für diese Studie keine Aussage zur Ergebnissicherheit in Bezug auf die zweckmäßige Vergleichstherapie getroffen werden.

Validität der Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte der für die Nutzenbewertung nicht relevanten Studie SHP620-202 erlauben aufgrund der fehlenden geeigneten Kontrolle keine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir in der vorliegenden Indikation, sodass auf eine Beurteilung der Validität der Endpunkte hinsichtlich der Verwendbarkeit für die Ableitung des Ausmaßes eines Zusatznutzens verzichtet wird.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte^a in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität jeglicher Ursache ^b	CMV-Infektionskontrolle	Unerwünschte Ereignisse
SHP620-202	ja	ja	ja
<p>a: Bei der Studie SHP620-202 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie, die ergänzend dargestellt und nicht zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen wird. Es werden ausschließlich patientenrelevante Endpunkte im Sinne der Nutzenbewertung inklusive des primären Endpunktes dargestellt.</p> <p>b: Die Dokumentation der Mortalität erfolgte innerhalb der Nutzendimension Sicherheit.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>			

4.3.2.3.3.1 Mortalität

4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SHP620-202	<p><u>Definition</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wird innerhalb der Nutzendimension Sicherheit erfasst. Der Endpunkt ist definiert als Tod aufgrund jeglicher Ursache während des gesamten Studienverlaufs.</p> <p>Der Überlebensstatus der Patienten wird von Beginn der Studienmedikation bis zum Ende des Follow-up (bis Woche 12 nach Behandlung) erfasst.</p> <p>Für die Analyse des Endpunktes wurde die ITT-S Population verwendet, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Es werden Anzahl und Anteil der Patienten, die während der Studie verstorben sind, berichtet, sowie die Todesursache dokumentiert.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	
Quelle: (78, 81)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie SHP620-202 handelt es sich um eine randomisierte, Dosis-verblindete, nicht-kontrollierte Studie, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Rahmen der Fragestellung der Studie insgesamt als niedrig einzustufen ist.

Die Erfassung des Endpunktes Mortalität erfolgte anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Mortalität als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SHP620-202	Maribavir 400 mg BID N = 40 n (%)
Mortalität	
Todesfälle	10 (25,0 %)
Todesursache (UE, die zum Tod führten)	
Sepsis	2 (5,0) ^a
Multiorgan-Versagen	1 (2,5) ^a
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (2,5)

Akutes Atemnotsyndrom	1 (2,5)
Leukämieerzidiv	1 (2,5)
Herz- und Atemstillstand	1 (2,5)
Blutungen des Zentralnervensystems	1 (2,5)
Zytomegalievirus-Infektion	1 (2,5)
Enzephalopathie	1 (2,5)
Ösophaguskarzinom	1 (2,5)
<p>a: Bei einem Patienten wurden sowohl Sepsis als auch Multi-Organversagen dokumentiert, so dass die Anzahl der Todesursachen die Anzahl an Todesfälle entsprechend übersteigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (78)</p>	

Im Rahmen der Studie SHP620-202 sind in dem Studienarm mit einer Maribavir Dosis von 400 mg BID zehn der 40 Patienten (25,0 %) aufgrund eines UE verstorben.

Nach Einschätzung des Prüfarztes stand das jeweilige UE nicht im Zusammenhang mit der Behandlung mit Maribavir.

Der Todeszeitpunkt lag bei acht der zehn verstorbenen Patienten zwischen Woche 4 (Tag 22) und Woche 14 (Tag 104), zwei Patienten sind nach Woche 20 (Tag 183 und Tag 158) verstorben (78).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Morbidität

4.3.2.3.2.1 CMV-Infektionskontrolle

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von CMV-Infektionskontrolle – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SHP620-202	<p><u>Definition</u></p> <p>Der Endpunkt ist definiert als eine CMV-DNA-Konzentration im Vollblut oder Plasma unter die Nachweisgrenze (< 200 Kopien/ml) an zwei aufeinanderfolgenden Visiten post-Baseline (Zentrallabor) im Abstand von mindestens fünf Tage, innerhalb von sechs Wochen.</p> <p>Die Messung der CMV-DNA-Konzentration erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, an Tag 1 (Baseline) und Tag 8 in Woche 1, wöchentlich von Woche 2 (Tag 15) bis Woche 5, zweiwöchentlich von Woche 6 bis Woche 12, sowie zu Woche 16, Woche 20 und Woche 24/ end-of-treatment. Im Rahmen der end-of-treatment Analysen wurden die Patienten zwölf Wochen nach der letzten Behandlung nachbeobachtet, das CMV-Monitoring erfolgte hierbei zu Woche 1, 4, 8 und 12.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für die Analyse des Endpunktes wurde die ITT-S Population verwendet, definiert als alle randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es werden Anzahl und Anteil der Patienten, die den Endpunkt erreichten, sowie die Ansprechrates als Punktschätzer mit dem dazugehörigen 95 % Konfidenzintervall berichtet.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	
Quelle: (78, 81)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie SHP620-202 handelt es sich um eine randomisierte, Dosis-verblindete, nicht-kontrollierte Studie, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Rahmen der Fragestellung der Studie insgesamt als niedrig einzustufen ist.

Die Erfassung des Endpunktes CMV-Infektionskontrolle erfolgte anhand von objektiven Parametern (CMV-DNA-Konzentration). Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes CMV-Infektionskontrolle als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für CMV-Infektionskontrolle aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SHP620-202	MBV 400 mg BID N = 40 (ITT-S)
Patienten mit CMV-Infektionskontrolle^a innerhalb von 6 Wochen, n (%)	
Ja	28 (70,0)
Nein	12 (30,0)

SHP620-202	MBV 400 mg BID N = 40 (ITT-S)
Ansprechrate ^b (95 % KI) ^c	0,70 (0,53; 0,83)
Patienten mit CMV-Infektionskontrolle^a zu Woche 8, n (%)	
Ja	17 (42,5)
LOCF	11 (27,5)
Nein	7 (17,5)
LOCF	5 (12,5)
Ansprechrate ^d (95 % KI)	0,70 (0,53; 0,83)
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>a: Zentrale Laboranalyse.</p> <p>b: Der Zähler ist die Anzahl an Patienten der Kategorie „Ja“. Der Nenner ist die Anzahl an Patienten in der ITT-S Population.</p> <p>c: Berechnet unter Verwendung der exakten (Clopper-Pearson) Konfidenzgrenzen für den Binomialanteil.</p> <p>d: Der Zähler ist die Summe der beobachteten Anzahl und der LOCF Anzahl an Patienten der Kategorie „Ja“. Der Nenner ist der Anzahl Patienten in der ITT-S Population.</p> <p>Quelle: (78)</p>	

Von den insgesamt 40 Patienten im Studienarm mit einer Maribavir Dosis von 400 mg BID erreichten 28 Patienten (70,0 %) eine CMV-Infektionskontrolle innerhalb von sechs Wochen. Dadurch ergibt sich eine Ansprechrate (95 % KI) von 0,7 (0,53; 0,83).

Zu Woche 8 zeigte sich eine vergleichbare Ansprechrate von (95 % KI) von 0,7 (0,53; 0,83).

4.3.2.3.3 Sicherheit

4.3.2.3.3.1 Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
SHP620-202	<p><u>Definitionen:</u></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist als jede unerwünschte Reaktion eines Patienten, dem eine Studienmedikation appliziert worden war, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung, definiert. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen, jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Verwendung einer Studienmedikation assoziiert waren wurden deshalb unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation als UE klassifiziert. Das schloss jedes neu auftretende Ereignis oder frühere Zustände, deren Schweregrad oder Frequenz seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatten, mit ein.</p> <p>Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde jedes UE klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch bedeutend war. Im Rahmen dieser Studie wurde das Auftreten einer neuen CMV-Organerkrankung als SUE erfasst.</p> <p>Jedes UE/SUE wurde hinsichtlich der Beziehung zur Studienmedikation (behandlungsbezogen oder nicht behandlungsbezogen) beurteilt. Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen zu behandlungsbezogenen UE präsentiert. Diese wurden definiert als alle UE, die zu Baseline nicht vorlagen und während des Behandlungszeitraums (und bis zu sieben Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation) auftraten oder, die zu Baseline vorlagen und sich während des Behandlungszeitraums (und bis zu sieben Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation) in Häufigkeit oder Schweregrad verschlechterten.</p> <p>Die Beobachtungszeit für UE umfasste die Zeitspanne von Beginn der Studienbehandlung (Tag 1, Woche 1) bis mindestens eine Woche nach Beendigung der Studienbehandlung. Ein UE wird vom Prüfarzt so lange nachverfolgt, bis das Ereignis abgeklungen oder stabil ist. SUE, die bis zu 30 Tage nach Abschluss der Studienbehandlung auftreten, mussten an den Sponsor gemeldet werden. Todesfälle werden bis einschließlich Woche 12 nach Beendigung der Studienbehandlung erfasst.</p> <p><u>Kodierung:</u> UE wurden nach MedDRA Version 17 (März 2014) kodiert.</p> <p><u>Klassifikation der Schweregrade:</u></p> <p>Der Schweregrad der UE wurde anhand NCI CTCAE Version 4.03 (Grad 1-4) klassifiziert. Todesfälle werden im CRF als Ergebnis eines UE erfasst und nicht als UE Grad 5. Wenn sich die Intensität UE im Laufe der Zeit ändert, wurde der maximale Schweregrad erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analyse der UE erfolgte in der ITT-S Population, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es werden Anzahl und Anteil der Patienten, die ein UE erfahren, berichtet. Folgende Ereignisse werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Studienabbruch führten • Milde/ Moderate UE (entspricht CTCAE Grad 1 und Grad 2) • Schwere UE (entspricht CTCAE Grad 3) • Lebensbedrohliche oder invalidisierende UE (entspricht CTCAE Grad 4) <p>Folgende AESI werden gesondert im Dossier anhand der Kategorisierung mild, moderat oder maximalem Schweregrad dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ageusie • Dysgeusie • Hypogeusia • Diarrhö • Übelkeit • Erbrechen • Ausschlag • Immunsuppressivumspiegel erhöht
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie SHP620-202 handelt es sich um eine randomisierte, Dosis-verblindete, nicht-kontrollierte Studie, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Rahmen der Fragestellung der Studie insgesamt als niedrig einzustufen ist.

Der Einsatz der Studienmedikation war sowohl für den Prüfarzt als auch für die Patienten grundsätzlich bekannt, die eingesetzte Dosis wurde jedoch doppelt-verblindet verabreicht. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-72: Expositionsdauer

SHP620-202	Maribavir 400 mg BID N = 40 (ITT-S)
Mittlere Expositionsdauer, Mittelwert (SD) Tage ^a	86,4 (55,97)
Mediane Expositionsdauer, Median (min, max) Tage	72,0 (9; 177)
Mittlere Anzahl Tage mit Exposition zur Studienmedikation, Mittelwert (SD) Tage ^b	85,2 (55,35)
Mediane Anzahl Tage mit Exposition zur Studienmedikation, Median (min, max)	72,0 (9; 177)
a: Die Expositionsdauer ist definiert als Datum der letzten Dosis minus dem Datum der ersten Dosis plus ein Tag. b: Die Anzahl Tage mit Exposition zur Studienmedikation ist definiert als die Gesamtzahl der Tage, an denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen wurde. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (78)	

Tabelle 4-73: Ergebnisse für UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SHP620-202	Maribavir 400 mg BID N = 40 (ITT-S) Anzahl Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)
UE	40 (100,0)
SUE	28 (70,0)
UE, die zum Therapieabbruch führten	6 (15,0)
UE, die zum Studienabbruch führten	11 (27,5)
Milde/ Moderate UE	16 (40,0)
Schwere UE	16 (40,0)
Lebensbedrohliche oder invalidisierende UE	8 (20,0)

Studie SHP620-202	Maribavir 400 mg BID N = 40 (ITT-S) Anzahl Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (78)	

Im Studienarm mit einer Maribavir Dosis von 400 mg BID wurde bei allen 40 Patienten (100,0 %) mindestens ein UE beobachtet. Bei 28 Patienten (70,0 %) wurde mindestens ein SUE erfasst. Ein Therapieabbruch aufgrund eines UE erfolgte bei sechs Patienten (15,0 %), elf Patienten (27,5%) haben die Studie aufgrund eines UE abgebrochen.

Hinsichtlich der Einschätzung des Schweregrades der UE wurde bei 16 Patienten (40,0 %) mindestens ein mildes/ moderates UE beobachtet, 16 Patienten (40,0 %) hatten mindestens ein schweres UE und bei acht Patienten (20,0 %) wurde ein UE von maximalem Schweregrad beobachtet.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (AESI)

Studie SHP620-202	Maribavir 400 mg BID N = 40 (ITT-S) Anzahl Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)
Gesamtrate AESI	33 (82,5)
Geschmacksstörungen	
Ageusie	0
Dysgeusie	
Mild/moderat	24 (60,0)
schwer	0
Maximaler Schweregrad	0
Hypogeusia	
Mild/moderat	1 (2,5)
schwer	0
Maximaler Schweregrad	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhö	
Mild/moderat	4 (10,0)
schwer	1 (2,5)
Maximaler Schweregrad	0
Übelkeit	
Mild/moderat	14 (35,0)
schwer	1 (2,5)
Maximaler Schweregrad	0

Studie SHP620-202	Maribavir 400 mg BID N = 40 (ITT-S) Anzahl Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)
Erbrechen	
Mild/moderat	10 (25,0)
schwer	1 (2,5)
Maximaler Schweregrad	0
Ausschlag	
Mild/moderat	7 (17,5)
schwer	0
Maximaler Schweregrad	0
Immunsuppressivumspiegel erhöht	
Mild/moderat	4 (10,0)
schwer	0
Maximaler Schweregrad	0
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (78)	

Von den 40 Patienten im Studienarm mit einer Maribavir Dosis von 400 mg BID wurde bei 33 Patienten (82,5 %) mindestens ein AESI beobachtet. Dysgeusie wurde am häufigsten, bei 24 Patienten (60,0 %), beobachtet.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Neutropenie

Studie SHP620-202	Maribavir 400 mg BID N = 40 (ITT-S)
Anzahl Patienten mit ANC-Wert zu Baseline und mind. einem post-Baseline Wert, n (%) ^a	37 (92,5)
Neutropenie– ANC < 1.000/mm³ (1,0×10⁹/l)	
Anzahl Patienten mit Neutropenie zu Baseline, n (%) ^b	4 (10,8)
Anzahl Patienten mit mind. einem Auftreten von Neutropenie innerhalb 6 Wochen, n (%) ^b	3 (8,1)
Anzahl Patienten mit mind. einem Auftreten von Neutropenie während der gesamten Studie, n (%) ^b	4 (10,8)
Neutropenie– ANC < 500/mm³ (0,5×10⁹/l)	
Anzahl Patienten mit Neutropenie zu Baseline, n (%) ^b	3 (8,1)
Anzahl Patienten mit mind. einem Auftreten von Neutropenie innerhalb 6 Wochen, n (%) ^b	0
Anzahl Patienten mit mind. einem Auftreten von Neutropenie während der gesamten Studie, n (%) ^b	0

Studie SHP620-202	Maribavir 400 mg BID N = 40 (ITT-S)
a: Prozentanteil basierend auf Anzahl Patienten in ITT-S Population b: Prozentanteil basierend auf „Anzahl Patienten mit ANC-Wert zu Baseline und mind. einem post-Baseline Wert“ Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (78)	

Im Studienarm mit einer Maribavir Dosis von 400 mg BID hatten vier bzw. drei Patienten eine Neutropenie ($ANC < 1.000/mm^3$ bzw. $ANC < 500/mm^3$) zu Baseline. Während der gesamten Studie wurden vier Patienten mit mindestens einem Auftreten von Neutropenie ($ANC < 1.000/mm^3$) beobachtet. Eine Neutropenie mit $ANC < 500/mm^3$ trat während der gesamten Studie nicht auf.

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Die Studie SHP620-202 ist aufgrund ihres nicht aktiv kontrollierten Designs nicht geeignet, um Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Maribavir abzuleiten. Die Studie SHP620-202 ist Teil des bei der EMA eingereichten Zulassungspakets und wurde in einer dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechenden Patientenpopulation durchgeführt. Aus diesem Grund wird die Studie an dieser Stelle ergänzend dargestellt, ohne für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir herangezogen zu werden.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe der Studie SHP620-303

Für die Nutzenbewertung der vorliegenden Indikation wurde das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Maribavir im Anwendungsgebiet auf Grundlage der multizentrischen parallelen randomisierten offenen Phase 3 Studie SHP620-303 der Evidenzstufe Ib bestimmt. Die Aussagekraft wurde auf Studien- und Endpunktebene bewertet.

Der hohen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität unter Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin stehen das darreichungsbedingte offene Studiendesign, die notwendige Operationalisierung einiger Wirksamkeitsendpunkte unter Einschluss des Studienabbruchs sowie die ethisch begründete Möglichkeit für Patienten des Kontrollarms nach drei Wochen in den Rescue-Arm mit der Studienmedikation zu wechseln, gegenüber. Der Wechsel in den Rescue-Arm war hierbei an das Vorhandensein mindestens einer der folgenden Bedingungen geknüpft (9, 54):

1. Der Proband weist eine erhöhte Menge CMV-DNA im Plasma von $\geq 1 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert auf.
2. Probanden mit gewebebedingter invasiver CMV-Erkrankung müssen nach mindestens dreiwöchiger Behandlung folgende Kriterien erfüllen:
 - Die CMV-DNA im Plasma des Probanden ist im Vergleich zum Ausgangswert um $< 1 \log_{10}$ gesunken.
 - Bei einem symptomatischen Probanden hat sich die invasive CMV-Erkrankung des Gewebes nicht gebessert oder verschlimmert, ODER bei einem Probanden, der bei Studienbeginn symptomlos war, entwickelte sich eine gewebeinvasive CMV-Erkrankung
3. Es wurde keine CMV-Infektionskontrolle erreicht, so dass eine fortgesetzte Anti-CMV-Behandlung erforderlich ist UND der Proband hat eine Unverträglichkeit gegenüber der vom Prüfarzt verordneten Anti-CMV-Behandlung gezeigt (Erfüllung einer der folgenden Bedingungen):
 - Entwicklung einer hämorrhagischen Zystitis während der Behandlung mit Cidofovir oder Foscarnet

- Entwicklung einer Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl [ANC] $<500/\text{mm}^3$ [$0,5 \times 10^9/\text{L}$]) unter der Behandlung mit Ganciclovir oder Valganciclovir

Der Übergang in den Rescue-Arm war zulässig, nachdem der medizinische Monitor der Studie den Antrag des Prüfarztes geprüft und die Eignung des Probanden für den Rescue-Arm bestätigt hat. Probanden, die nicht in der Lage sind, die Einnahme der vom Prüfer zugewiesenen Anti-CMV-Behandlung aufgrund mangelnder antiviraler Aktivität und/oder Unverträglichkeit der zugewiesenen Behandlung fortzusetzen und die Zulassungskriterien für die Teilnahme am Maribavir-Rescue-Arm nicht erfüllen, werden nach Ermessen des Prüfarztes behandelt.

Aus den Kriterien für den Wechsel in den Rescue-Arm wird ersichtlich, dass insbesondere hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte durch den Wechsel keine Verzerrung zu erwarten ist. Für die Endpunkte zur Lebensqualität oder Sicherheit ist ebenfalls von einem geringen bis mittleren Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Möglichkeit zum Wechsel lediglich die Situation in der zu erwartenden Versorgungsrealität widerspiegelt und der Wechsel nicht willkürlich, sondern nach objektiven klinischen und vorab definierten Kriterien erfolgt.

Insgesamt ist deshalb von einer mittleren bis hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Bei der für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir gegenüber der der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht herangezogenen Studie SHP620-202 handelt es sich um eine randomisierte, Dosis-verblindete, nicht-kontrollierte Studie, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig einzustufen ist. Da es sich hierbei jedoch nicht um vergleichende Evidenz in Bezug auf einen aktiven Komparator handelt, der sich von Maribavir unterscheidet, kann für diese Studie keine Aussage zur Ergebnissicherheit in Bezug auf einen geeigneten Komparator getroffen werden.

Validität der Endpunkte

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte der Studie SHP620-303 erlauben eine valide Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation. Bei den herangezogenen Wirksamkeitsendpunkten Gesamtüberleben, CMV-Infektionskontrolle und CMV-Symptomkontrolle handelt es sich um objektiv erhobene Parameter, die auf laboratorischer und klinischer Diagnostik beruhen. Die Erhebung der Sicherheitsendpunkte erfolgte nach anerkannten internationalen Standards und sind deshalb hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Validität ebenfalls für die Ableitung des Ausmaßes eines Zusatznutzens geeignet. Insgesamt ergeben sich für die Endpunkte zur Erfassung der Lebensqualität sowie in der Endpunktkategorie Morbidität für den Endpunkt CMV-Symptomkontrolle Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Für alle anderen Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Maribavir wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen. Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie quantifiziert (6).

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Indikation 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. Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden (1).

Aussagekraft der Nachweise

Die Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen, parallelen Phase 3 Studie SHP620-303, in der die Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität von Maribavir mit einer Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes unter Auswahl von Ganciclovir oder Valganciclovir oder Foscarnet oder Cidofovir oder einer Kombination aus maximal zwei der genannten Wirkstoffe verglichen wurde.

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 AM-NutzenV und G-BA Verfahrensordnung als **Anhaltspunkt** eingestuft (7).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Ausmaß des Zusatznutzens

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Maribavir bei der Behandlung einer refraktären CMV-Infektion oder -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) nach HSCT oder SOT ist auf Endpunktebene in Tabelle 4-76 zusammengefasst, eine Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile von Maribavir im Vergleich zu IAT ist in Tabelle 4-77. Die Herleitung der Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Maribavir ist in Tabelle 4-78 auf Basis der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit gemäß AM-NutzenV §2 Absatz 3 und §5 Absatz 7 dargestellt (7).

Tabelle 4-76: 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
Mortalität			
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	
Morbidität			
CMV-Infektionskontrolle, Woche 8	MBV: 131 (55,7) IAT: 28 (23,9)	RR: 2,373 (1,687; 3,338) < 0,001	⁻¹
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	⁻¹

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 16	MBV: 44 (18,7) IAT: 12 (10,3)	RR: 1,932 (1,068; 3,494) 0,022	- ¹
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	- ¹
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)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität²			
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)	

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)	- ²
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)	- ²
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)	
Sicherheit			
Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Maribavir			
Übergeordnete UE-Kategorien			
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
Zeit bis zum ersten UE (SOC/PT)			
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	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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	
Zeit bis zum ersten UE (SOC/PT), welches zum Therapieabbruch führte³			
Untersuchungen (SOC)	MBV: 1 (0,4) IAT: 3 (2,6)	HR: 0,1 (0,0; 1,2) 0,033	Nicht quantifizierbar ³
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 ³
Leukopenie (PT)	MBV: 0 IAT: 3 (2,6)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,011	Nicht quantifizierbar ³
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 ³
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 ³
Nierenversagen (PT)	MBV: 0 IAT: 2 (1,7)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,034	Nicht quantifizierbar ³
Nierenfunktionsbeeinträchtigung (PT)	MBV: 0 IAT: 2 (1,7)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,020	Nicht quantifizierbar ³
Zeit bis zum ersten SUE (SOC/PT), welches zum Therapieabbruch führte³			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	MBV: 0 IAT: 2 (1,7)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,041	Nicht quantifizierbar ³

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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 ³
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	MBV: 0 IAT: 5 (4,3)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) < 0,001	Nicht quantifizierbar ³
Akute Nierenschädigung (PT)	MBV: 0 IAT: 4 (3,4)	HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,003	Nicht quantifizierbar ³
Zeit bis zum ersten schweren UE (SOC/PT)			
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
Zeit bis zum ersten AESI (UE von besonderem Interesse)⁴			
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
Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Maribavir			
Übergeordnete UE-Kategorien			
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE)	MBV: 228 (97,4) IAT: 106 (91,4)	HR: 1,3 (1,0; 1,6) 0,021	
Zeit bis zum ersten UE (SOC/PT)			
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	

Endpunkt	Maribavir vs. IAT Ereignisse, n (%)	Maribavir vs. IAT Effektschätzer (95 %- KI) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Anhaltspunkt
Zeit bis zum ersten AESI (UE von besonderem Interesse)⁴			
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 eines Zusatznutzens herangezogen</p> <p>2: Aufgrund einer Rücklaufquote <70% werden die Ergebnisse nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>3: Bei Ereignisraten <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>			

Tabelle 4-77: Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile von Maribavir im Vergleich zu IAT

Positive Effekte Maribavir vs. IAT		Negative Effekte Maribavir vs. IAT	
Endpunkt	Ausprägung (Ausmaß)	Endpunkt	Ausprägung (Ausmaß)
Klinisch relevante Endpunkte			
CMV-Symptomkontrolle	Schwerwiegend (Gering)	-	-
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE), welches zum Therapieabbruch führte	Gesamt (Beträchtlich)		
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE), welches zum Therapieabbruch führte	Schwerwiegend (Beträchtlich)		
Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE)	Schwer (Beträchtlich)		
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AESI) - Schwer	Schwer (Gering)		

SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE / SUE Therapieabbruch; schwere UE) PT / AESI: Anämie (UE Therapieabbruch); Leukopenie (UE mit Therapieabbruch); Neutropenie (UE / SUE Therapieabbruch, schwere UE, AESI); Thrombozytopenie (UE Therapieabbruch)	Gesamt bis schwer bzw. schwerwiegend (Erheblich bis nicht quantifizierbar)		
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UE / SUE Therapieabbruch) PT: Akute Nierenschädigung (UE / SUE Therapieabbruch); Nierenversagen (UE Therapieabbruch); Nierenfunktionsbeeinträchtigung (UE Therapieabbruch)	Gesamt bis schwerwiegend (Beträchtlich bis nicht quantifizierbar)		
Endpunkte ohne klinische Relevanz¹			
Verschiedene PT: Kopfschmerzen (UE); Fieber (UE); Hypomagnesiämie (UE); Hypokaliämie (UE)	Gesamt (Beträchtlich bis gering)	Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE)	Gesamt (Gering)
		Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AESI)	Gesamt (Gering)
		SOC: Erkrankungen des Nervensystems (UE) PT / AESI: Dysgeusie (UE, AESI); Geschmacksstörung (UE)	Gesamt (Gering)
		PT / AESI: Immunsuppressivumspiegel erhöht (UE, AESI)	Gesamt (Gering)
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.			

Tabelle 4-78: Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir

Endpunkt	Maribavir vs. IAT Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagekraft: Anhaltspunkt
Morbidität		
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
Gesamtbewertung Morbidität		Gering
Sicherheit		
UE-Kategorien, AESI-Kategorie		
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
Einzelereignisse: SOC / PT / AESI-Klassen		
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 4-77) 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 4-77) Bei Therapieabbruch aufgrund UE / SUE	PT, SUE Therapieabbruch: HR: 0,0 (0,0; nicht schätzbar) 0,003	Beträchtlich
Gesamtbewertung Sicherheit		Erheblich
Gesamtschau		
Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir		Beträchtlich

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 (HR [95 %-KI], p: 1,14 [0,549; 2,357], p=0,647). 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 (RR [95 %-KI], p: Woche 8: 2,373 [1,687; 3,338], p<0,001; Woche 8 bis einschließlich Woche 12: 2,332 [1,306; 4,164], p=0,002; Woche 8 bis einschließlich Woche 16: 1,932 [1,068; 3,494], p=0,022; Woche 8 bis einschließlich Woche 20: 2,054 [1,109; 3,805], p=0,016).

Eine Kontrolle der CMV-Infektion gilt als Indikator einer erfolgreichen antiviralen Behandlung (12). Auch wenn nicht zwangsläufig selbst symptomatisch, verschlechtert eine unkontrollierte CMV-Infektion die Prognose der Patienten nach HSCT oder SOT deutlich (13-16). Eine CMV-Infektion korreliert mit einer eingeschränkten Graft-Funktion (17), einer höheren Wahrscheinlichkeit für den Verlust des Transplantats (18), einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen (19, 20) und einer höheren Sterblichkeit (20-24). Bei einer unzureichenden medikamentösen Kontrolle der CMV-Infektion ist eine Dosisanpassung oder ein Therapiewechsel in Betracht zu ziehen.

Eine unkontrollierte CMV-Infektion ist mit der Gefahr einer klinisch relevanten und im Kontext einer Transplantation potenziell lebensbedrohlichen CMV-Erkrankung verbunden (12), wobei eine höhere CMV-Viruslast mit einem vermehrten Auftreten einer CMV-Erkrankung in Verbindung gebracht wird (22, 23, 25-27). Eine CMV-Erkrankung ist bei Empfängern einer HSCT oder SOT mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (16, 28-30).

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 (7) 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 asymptotische 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 (RR [95 %-KI], p: Woche 8 bis einschließlich Woche 16: 1,103 [1,002; 1,213], p=0,025; Woche 8 bis einschließlich Woche 20: 1,097 [0,997; 1,207], p=0,036).

Das Auftreten, Verhindern oder die Verbesserung einer CMV-Erkrankung sind grundsätzlich als patientenrelevante Endpunkte anzusehen (12). Eine CMV-Organerkrankung bzw. ein für SOT Patienten erfasstes CMV-Syndrom kann das Ergebnis einer HSCT oder SOT erheblich beeinträchtigen und im ungünstigsten Fall zum Tod der Betroffenen führen (16-18, 28-31).

Die für den Endpunkt CMV-Symptomkontrolle beobachteten Effekte entsprechen in Abhängigkeit des Schweregrades der Symptome §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) 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.

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS ist ein explorativer Endpunkt der Studie SHP620-303. Die EQ-5D VAS ist ein Teil des EQ-5D, der aus einem standardisierten Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und einer senkrechten visuellen Analogskala (VAS) zur Beurteilung des Gesundheitszustands von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) besteht (32). Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 8, Ende der Behandlungsphase, und Woche 20, Ende der Nachbeobachtung, herangezogen.

Zu Woche 8 und Woche 20 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet (LS MW-Differenz [95 %-KI], p: Woche 8: 0,72 [-4,78; 6,22], p=0,7973; Woche 20: -2,56 [-8,24; 3,09], p=0,3740). Der Endpunkt EQ-5D VAS wird daher nicht für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Ausmaß des Zusatznutzens 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. Der SF-36v2 besteht aus 36 Fragen und ist ein multidimensionales Messinstrument für den selbsteingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand bzw. die gesundheitsbezogene

Lebensqualität. Er beinhaltet Skalen, die acht Dimensionen von Gesundheit abbilden: 1. Körperliche Funktionsfähigkeit; 2. Körperliche Rollenfunktion; 3. Körperliche Schmerzen; 4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; 5. Vitalität; 6. Soziale Funktionsfähigkeit; 7. Emotionale Rollenfunktion; 8. Physisches Wohlbefinden, zusätzlich werden zwei Komponentenscores – der Physische Komponentenscore und der Psychische Komponentenscore – ausgewertet (33-35). Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Woche 8, Ende der Behandlungsphase, und Woche 20, Ende der Nachbeobachtung, herangezogen.

Zu Woche 8 wurden signifikante Vorteile für Maribavir in den Subskalen Rollen-Funktion (LS MW-Differenz [95 %-KI], p: 2,96 [0,28; 5,64], p=0,0306), Körperlicher Schmerz (LS MW-Differenz [95 %-KI], p: 3,77 [0,88; 6,65], p=0,0106), Vitalität (LS MW-Differenz [95 %-KI], p: 4,46 [1,88; 7,05], p=0,0007), Mentale Gesundheit (LS MW-Differenz [95 %-KI], p: 4,33 [1,83; 6,83], p=0,0007) und Mentaler Komponentenscore (LS MW-Differenz [95 %-KI], p: 2,75 [0,23; 5,28], p=0,0328) beobachtet.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Patienten im Maribavir-Arm der Studie SHP620-303 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. Dementsprechend werden UE-Kategorien und Einzelereignisse auf SOC- und PT-Ebene sowie AESI-Klassen ohne Differenzierung nach Schweregrad, bzw. Berücksichtigung direkter Konsequenzen ihres Auftretens (z. B. Therapieabbrüche), trotz statistisch signifikanter Unterschiede nicht zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (siehe Endpunkte ohne klinische Relevanz in Tabelle 4-77). Eine vollständige Auflistung von allen UE-Kategorien und Einzelereignissen mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen findet sich in Tabelle 4-76.

Übergeordnete UE-Kategorien

Entsprechend der Modulvorgaben werden die UE-Kategorien Zeit bis zum ersten UE, Zeit bis zum ersten SUE, Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte sowie UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) dargestellt. Zusätzlich werden die SUE, die zum Therapieabbruch führten, präsentiert. Die Analysen zeigen statistisch signifikante Unterschiede für Maribavir im Vergleich zu IAT, jeweils zum Vorteil von Maribavir, in den UE-Kategorien:

- Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte (HR [95 %-KI], p: 0,3 [0,2; 0,5], p<0,001)
- Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte (HR [95 %-KI], p: 0,4 [0,2; 0,8], p=0,012)
- Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (HR [95 %-KI], p: 0,3 [0,2; 0,5], p<0,001)

Für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Maribavir im Vergleich zu IAT:

- Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (HR [95 %-KI], p: 1,3 [1,0; 1,6], p=0,021)

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Es zeigen sich signifikante Vorteile für Maribavir für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE und SUE. Ein unerwünschtes Ereignis welches einen Abbruch der antiviralen Behandlung im Kontext einer CMV-Infektion oder -Erkrankung nach einer HSCT oder SOT erfordert, ist aufgrund seiner Schwere und Auswirkung auf die Therapie direkt patientenrelevant. Dies gilt insbesondere für die vorliegende Indikation refraktärer Patienten (mit oder ohne Resistenz), für die das Auftreten eines solchen Ereignisses von besonderer Bedeutung ist: ein Abbruch der CMV-Therapie in einer refraktären Behandlungssituation (mit oder ohne Resistenz) bedeutet das Scheitern der gegenwärtigen antiviralen Behandlung und birgt die Gefahr, in eine Situation unkontrollierter CMV-Aktivität zu geraten. Bei einigen Patienten ist in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation ein Wechsel der Anti-CMV-Therapie aufgrund der hohen Toxizität der verfügbaren anti-CMV Medikamente oder des Versagens aller zur Verfügung stehenden Substanzklassen nicht mehr möglich. Sollte ein Wechsel der Anti-CMV-Therapie nicht oder nur eingeschränkt, z. B. mit einer niedrigen Dosierung, möglich sein, so ist eine klinisch relevante Verschlechterung der Kontrolle der CMV-Infektion oder -Erkrankung eine mögliche Folge. Eine unkontrollierte CMV-Infektion oder -Erkrankung ist mit einer schlechteren Prognose für die Betroffenen und die Transplantation als Ganzem verbunden (16-18, 22, 23, 25-31).

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

Schwere unerwünschte Ereignisse

Weiterhin zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Maribavir in der UE-Kategorie Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis. Schwere unerwünschte Ereignisse sind in der Studie SHP620-303 als unerwünschte Ereignisse definiert, die die normalen Tätigkeiten des täglichen Lebens unterbrechen, den klinischen Status signifikant beeinflussen oder

intensivmedizinische Behandlung erfordern. Das Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses ist direkt patientenrelevant.

Der statistisch signifikante Vorteil von Maribavir im Vergleich zu IAT für die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis entspricht nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen und begründen somit einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Ereignisse

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Maribavir im Vergleich zu IAT in der UE-Kategorie Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Dieser Nachteil ist jedoch von fraglicher klinischer Relevanz, was sich zum einen im unteren Konfidenzlimit des Relativen Risikos von 1,0 widerspiegelt und zum anderen in der Operationalisierung des Endpunktes begründet ist, der sämtliche unerwünschte Ereignisse ohne Differenzierung nach Schweregrad oder Konsequenz der einzelnen Ereignisse betrachtet. Es handelt sich überwiegend um milde oder moderate Ereignisse ohne Einfluss auf den klinischen Verlauf. Dies wird durch die Analysen der nach Schweregrad differenzierten unerwünschten Ereignisse deutlich, die einen statistisch signifikanten Vorteil für Maribavir hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse einerseits und numerische Nachteile ohne statistisch signifikante Unterschiede für milde und moderate unerwünschte Ereignisse andererseits zeigen, siehe Tabelle 4-39. Weiterhin ist ein Unterschied von etwa 6 % bei Gesamtraten von 97,4 % der Patienten im Maribavir-Arm und 91,4 % der Patienten im IAT-Arm als vernachlässigbar einzustufen. Aus diesem Grund wird der Endpunkt nicht zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE und SUE nach SOC und PT

Zusätzlich zum statistisch signifikanten Vorteil für Maribavir in der Kategorie Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte, zeigen sich innerhalb der Kategorie auf SOC- und PT-Ebene ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für Maribavir im Vergleich zu IAT. Statistisch signifikante Vorteile für Maribavir finden sich für Untersuchungen (SOC) (HR [95 %-KI], p: 0,1 [0,0; 1,2], p=0,033), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p<0,001), Anämie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p=0,026), Leukopenie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p=0,011), Neutropenie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p<0,001), Thrombozytopenie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p<0,001), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p<0,001), Akute Nierenschädigung (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p<0,001), Nierenversagen (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p=0,034) und Nierenfunktionsbeeinträchtigung (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p=0,020). Die statistisch signifikanten Einzelereignisse aus der Kategorie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, stammen aus den bekannten Nebenwirkungsspektra für Ganciclovir / Valganciclovir (Myelosuppression) und Foscarnet und Cidofovir (renale Toxizität). Die treibenden Einzelereignisse für den statistisch

signifikanten Vorteil von Maribavir innerhalb der Kategorie sind die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit 0 Ereignissen im Maribavir-Arm im Vergleich zu 13 Ereignissen (11,2 % der Patienten) im IAT-Arm, der PT Neutropenie mit 0 Ereignissen im Maribavir-Arm im Vergleich zu 11 Ereignissen (9,5 % der Patienten) im IAT-Arm, die SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege mit 0 Ereignissen im Maribavir-Arm und 11 Ereignissen (9,5 % der Patienten) und der PT akute Nierenschädigung mit 0 Ereignissen im Maribavir-Arm und 6 Ereignissen (5,2 % der Patienten) im IAT-Arm. Daraus leitet sich sowohl für die mit Ganciclovir / Valganciclovir assoziierten Nebenwirkungen aus dem Bereich der Myelosuppression als auch für die mit Foscarnet und Cidofovir assoziierten Nebenwirkungen aus dem Bereich der renalen Toxizität nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) durch eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Maribavir ab.

Innerhalb der Kategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigen sich auf SOC- und PT-Ebene ebenfalls ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für Maribavir im Vergleich zu IAT. Statistisch signifikante Vorteile für Maribavir finden sich für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p=0,041), Neutropenie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p=0,041), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p<0,001) und Akute Nierenschädigung (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,0 [0,0; nicht schätzbar], p=0,003). Wie für die unerwünschten Ereignisse die zum Therapieabbruch führten, stammen auch die statistisch signifikant unterschiedlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse die zum Therapieabbruch führten aus den bekannten Nebenwirkungsspektra für Ganciclovir / Valganciclovir (Myelosuppression) und Foscarnet und Cidofovir (renale Toxizität). Die treibenden Einzelereignisse für den statistisch signifikanten Vorteil von Maribavir innerhalb der Kategorie sind die SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege mit 0 Ereignissen im Maribavir -Arm im Vergleich zu 5 Ereignissen (4,3 % der Patienten) im IAT-Arm und der PT akute Nierenschädigung mit 0 Ereignissen im Maribavir-Arm im Vergleich zu 4 Ereignissen (3,4 % der Patienten) im IAT-Arm. Nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) ist somit durch eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Maribavir abzuleiten.

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) (HR [95 %-KI], p: 0,3 [0,2; 0,6], p<0,001) und Neutropenie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,1 [0,0; 0,4], p<0,001).

Beide Ereignisse sind dem Nebenwirkungsprofil von Ganciclovir / Valganciclovir 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 (7) einer weitgehenden

Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und begründen somit einen **erheblichen Zusatznutzen** von Maribavir.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für unerwünschte Ereignisse wurden auf SOC und PT Ebene signifikante Vorteile für Maribavir für Kopfschmerzen (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,5 [0,2; 1,0], p=0,034), Fieber (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,5 [0,3; 1,0], p=0,042), Hypomagnesiämie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,4 [0,1; 0,9], p=0,018), Hypokaliämie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,3 [0,1; 0,8], p=0,012), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) (HR [95 %-KI], p: 0,6 [0,4; 0,9], p=0,006), Neutropenie (PT) (HR [95 %-KI], p: 0,3 [0,2; 0,6], p<0,001) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) (HR [95 %-KI], p: 0,5 [0,3; 0,8], p=0,002) beobachtet. Signifikante Nachteile für Maribavir wurden für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) (HR [95 %-KI], p: 2,5 [1,7; 3,7], p<0,001), Dysgeusie (PT) (HR [95 %-KI], p: 12,5 [4,6; 34,1], p<0,001), Geschmacksstörung (PT) (HR [95 %-KI], p: 10,5 [1,4; 78,2], p=0,004), Immunsuppressivumspiegel erhöht (PT) (HR [95 %-KI], p: 9,8 [1,3; 72,5], p=0,006) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) (HR [95 %-KI], p: 2,2 [1,1; 4,7], p=0,032) gefunden, siehe Tabelle 4-76.

Die statistisch signifikanten Vorteile für Maribavir in den PTs Hypomagnesiämie, Hypokaliämie sowie dem SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege lassen sich den bekannten Toxizitätsprofilen von Foscarnet und Cidofovir zuordnen (36, 37) und werden als direkte Folge der Behandlung von Patienten im IAT-Arm mit diesen Substanzen interpretiert.

Die statistisch signifikanten Vorteile für Maribavir in dem PT Neutropenie und dem SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sind den Toxizitätsprofilen von Ganciclovir und Valganciclovir zuzuordnen (38, 39) und werden ebenfalls als direkte Folge der Behandlung von Patienten im IAT-Arm mit diesen Substanzen interpretiert.

Myelo- und renale Toxizitäten sind im vorliegenden Anwendungsgebiet von hoher Bedeutung, da die Myelotoxizität für HSCT Empfänger und die renale Toxizität für Empfänger einer Nierentransplantation – dem am häufigsten transplantierten Organ – besonders vulnerable Bereiche betreffen. Beide Nebenwirkungsgruppen sind darüber hinaus ursächlich für Therapieabbrüche.

Aufgrund der fehlenden Differenzierung nach Schweregrad, bzw. Berücksichtigung direkter Konsequenzen des Auftretens der unerwünschten Ereignisse, wie z. B. eines Abbruchs der Anti-CMV Behandlung, wird kein Ausmaß des Zusatznutzens oder Schadens anhand von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT abgeleitet

Die statistisch signifikanten Nachteile von Maribavir in Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Dysgeusie (PT), Geschmacksstörung (PT) und Immunsuppressivumspiegel erhöht (PT) sind zwei bekannten Nebenwirkungen von Maribavir zuzuschreiben. Einer Geschmacksstörung und einer Inhibition des Abbaus von Immunsuppressiva, die Cytochrom-P450 (CYP)3A/P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind (einschließlich Tacrolimus, Cyclosporin,

Sirolimus und Everolimus), was zu einem Anstieg des Talspiegels bei gleichzeitiger Anwendung von Maribavir führen kann (1, 9).

Dysgeusie ist in der Studie SHP620-303 das häufigste unerwünschte Ereignis im Maribavir-Arm. Die Ereignisse waren meist von milder oder moderater Intensität und haben sich meist im Laufe der Behandlung oder im Median 7 Tage nach Behandlungsende zurückgebildet (Spanne: 2 bis 15 Tage nach Ende der Behandlung). Die Dysgeusie führte nur bei 2 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung. Es handelt sich bei der durch Maribavir verursachten Geschmacksstörung also um ein grundsätzlich tolerables Ereignis, ohne behandlungseinschränkenden Effekt (9).

Aus einer klinischen Pharmakokinetik Studie ist bekannt, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und Maribavir der Abbau von Tacrolimus reduziert und verlangsamt wird, was zu einem Anstieg der in vivo Tacrolimus-Exposition führt (40). In der Studie SHP620-303 zeigten 9,0 % der Patienten des Maribavir-Arms im Vergleich zu 0,9 % der Patienten des IAT-Arms einen Anstieg der Konzentration immunsuppressiver Substanzen. Diesem Effekt wird gemäß Risk Management Plan durch eine Überwachung der Konzentration immunsuppressiver Substanzen und der Möglichkeit einer Dosisanpassung begegnet (1, 9, 41).

Aufgrund der fehlenden Auswertung des Schweregrades bei unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT, bzw. der milden bis moderaten Intensität, sowie keiner klinisch relevanten Konsequenz der Maribavir-spezifischen Nebenwirkungen Dysgeusie und Immunsuppressivumspiegel erhöht wird kein Ausmaß des Zusatznutzens oder Schadens abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Für die im Rahmen der Studie SHP620-303 definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden statistisch signifikante Unterschiede beobachtet, sowohl zum Vorteil als auch zum Nachteil von Maribavir.

In der AESI-Kategorie Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse wurde für schwere Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil für Maribavir beobachtet (HR [95 %-KI], p: 0,6 [0,3; 1,0], p=0,049). Für die AESI-Klasse Neutropenie wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Maribavir ermittelt, sowohl für die Gesamtauswertung als auch für die schweren Ereignisse der AESI-Klasse (Gesamt: HR [95 %-KI], p: 0,3 [0,2; 0,5], p<0,001; schwer: HR [95 %-KI], p: 0,1 [0,0; 0,3], p<0,001).

Der statistisch signifikante Vorteil von Maribavir in der AESI-Klasse schwere Neutropenie begründet nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) durch eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen einen erheblichen Zusatznutzen, wurde jedoch bereits im Rahmen der Betrachtung der 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 (7) durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen einen **geringen Zusatznutzen**.

Für die AESI-Klassen Geschmacksstörung (Dysgeusie) (HR [95 %-KI], p: 13,3 [5,4; 32,6], p<0,001) und Immunsuppressivumspiegel erhöht (HR [95 %-KI], p: 9,8 [1,3; 72,5], p=0,006) sowie für die AESI-Kategorie Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (HR [95 %-KI], p: 1,6 [1,2; 2,0], p<0,001) wurden statistisch signifikante Nachteile für Maribavir beobachtet. Hierbei handelt es sich um dieselben Ereignisse, die bereits im vorangegangenen Abschnitt, unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, diskutiert wurden.

Die statistisch signifikanten Nachteile von Maribavir für die Ereignisse Geschmacksstörung (Dysgeusie) und Immunsuppressivumspiegel erhöht werden aufgrund der milden bis moderaten Intensität sowie fehlender klinischer Relevanz nicht zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Ebenso wird die AESI-Kategorie Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse aufgrund der fehlenden Berücksichtigung des Schweregrades und des signifikanten Vorteils von Maribavir bei Betrachtung der Zeit bis zum ersten schweren AESI nicht zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Für die AESI-Klassen Graft-versus-Host Disease (HR [95 %-KI], p: 1,5 [0,6; 4,1], p=0,386) und Transplantatabstoßung (HR [95 %-KI], p: 0,9 [0,2; 3,4], p=0,863) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Studie SHP620-303, Tabelle 4-45.

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. Für die Endpunktkategorie Sicherheit zeigt sich für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte, die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte, und die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) aufgrund einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen jeweils ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte nach SOC und PT zeigt sich für die SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege und den PT akute Nierenschädigung sowie für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und den PT Neutropenie nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) aufgrund einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen jeweils ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zeigt sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das PT Neutropenie nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) aufgrund einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen jeweils ein **erheblicher Zusatznutzen** für Maribavir.

Der Vorteil in der AESI-Kategorie Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse begründet nach §5 Absatz 7 der AM-NutzenV (7) durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen einen **geringen Zusatznutzen**.

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**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamte Zielpopulation	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Der primäre Endpunkt der pivotalen Studie SHP620-303 CMV-Infektionskontrolle wird im vorliegenden Dossier präsentiert. Takeda erachtet die CMV-Infektionskontrolle als objektiv erfassbaren, im Anwendungsgebiet relevanten Endpunkt. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der CMV-Infektionskontrolle um einen nicht direkt durch die Betroffenen erfahrbaren

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Laborparameter handelt, der im Kontext der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ohne Validierung als Surrogatparameter eines direkt patientenrelevanten Endpunktes nicht zur Herleitung des Ausmaßes eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, werden die Ergebnisse zur CMV-Infektionskontrolle beschrieben ohne für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir verwendet zu werden.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda GmbH. Fachinformation Livtency®. Stand: November 2022. 2022.
2. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. Amtsblatt der Europäischen Union. 2009.
3. European Medicines Agency. Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product - Orphan designation number: EU/3/07/519 - Orphan Condition: Prevention of cytomegalovirus (CMV) disease in patients with impaired cell mediated immunity deemed at risk. 2022.
4. European Medicines Agency. Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product - Orphan designation number: EU/3/13/1133 - Orphan condition: Treatment of cytomegalovirus disease in patients with impaired cell mediated immunity. 2022.
5. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report - Livtency (maribavir). 2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsames Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022, in Kraft getreten am 17. August 2022 2022 [Available from: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>].
7. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202 2019. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
8. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al. Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(4):690-701.
9. Shire. Clinical Study Report - SHP620-303. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Maribavir Treatment Compared to Investigatorassigned Treatment in Transplant Recipients with Cytomegalovirus (CMV) Infections that are Refractory or Resistant to Treatment with Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir. 2021.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.1. 2022.
11. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-015/016 Maribavir zur Behandlung von CMV-Infektionen. 2019.
13. Beam E, Lesnick T, Kremers W, Kennedy C, Razonable R. Cytomegalovirus disease is associated with higher all-cause mortality after lung transplantation despite extended antiviral prophylaxis. *Clinical transplantation*. 2016;30(3):270-8.
14. Felipe CR, Ferreira AN, Bessa A, Abait T, Ruppel P, Paula Mid, et al. The current burden of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving no pharmacological prophylaxis. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2017;39:413-23.
15. Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplantation: State of the Evidence. *J Infect Dis*. 2020;221(Suppl 1):S23-s31.
16. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(20):2427-38.
17. Xiao Y, Song J, Jiang Z, Li Y, Gao Y, Xu W, et al. Risk-factor analysis of poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Med Sci*. 2014;11(6):652-7.
18. López-Oliva MO, Flores J, Madero R, Escuin F, Santana MJ, Bellón T, et al. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss. *Nefrología (English Edition)*. 2017;37(5):515-25.
19. Jorgenson MR, Descourouez JL, Cardinale B, Lyu B, Astor BC, Garg N, et al. Risk of opportunistic infection in kidney transplant recipients with cytomegalovirus infection and associated outcomes. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(3):e13080.
20. Peffault De Latour R, Chevallier P, Blaise D, Alami S, Lévy-Bachelot L, Allavoine T, et al. Clinical and economic impact of treated CMV infection in adult CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(12):3665-73.
21. Camargo JF, Kimble E, Rosa R, Shimose LA, Bueno MX, Jeyakumar N, et al. Impact of Cytomegalovirus Viral Load on Probability of Spontaneous Clearance and Response to Preemptive Therapy in Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(4):806-14.
22. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2016;3(3):e119-27.
23. McBride JM, Sheinson D, Jiang J, Lewin-Koh N, Werner BG, Chow JKL, et al. Correlation of Cytomegalovirus (CMV) Disease Severity and Mortality With CMV Viral Burden in CMV-Seropositive Donor and CMV-Seronegative Solid Organ Transplant Recipients. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019;6(2).
24. Selvey LA, Lim WH, Boan P, Swaminathan R, Slimings C, Harrison AE, et al. Cytomegalovirus viraemia and mortality in renal transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. Lessons from the western Australian experience. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):1-10.

25. DesJardin JA, Gibbons L, Cho E, Supran SE, Falagas ME, Werner BG, et al. Human herpesvirus 6 reactivation is associated with cytomegalovirus infection and syndromes in kidney transplant recipients at risk for primary cytomegalovirus infection. *The Journal of infectious diseases*. 1998;178(6):1783-6.
26. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *The Lancet*. 2000;355(9220):2032-6.
27. Natori Y, Alghamdi A, Tazari M, Miller V, Husain S, Komatsu T, et al. Use of viral load as a surrogate marker in clinical studies of cytomegalovirus in solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases*. 2018;66(4):617-31.
28. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TM, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(7):515-23.
29. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*. 2003;101(2):407-14.
30. Gagelmann N, Ljungman P, Styczynski J, Kröger N. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(10):2101-9.
31. Freeman J, R. B. The 'Indirect' Effects of Cytomegalovirus Infection. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(11):2453-8.
32. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide 2018 [Available from: <https://euroqol.org/publications/user-guides>].
33. Ellert U, Kurth B-M. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2004;47(11):1027-32.
34. Morfeld M, Bullinger M. Der SF-36 Health Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin*. 2008;18(05):250-5.
35. Lüthi H. Assessment: SF-36–Lebensqualität transparent machen. *ergopraxis*. 2009;2(09):30-1.
36. Clinigen Healthcare B.V. Fachinformation: Foscavir. Stand der Information: Juni 2022. 2022.
37. Tillomed Pharma GmbH. Fachinformation: Tillomed® (Cidofovir) 75 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: März 2017. 2017.
38. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation: Cymeven®. Stand der Information: Februar 2022. 2022.
39. ratiopharm GmbH. Fachinformation: Valganciclovir-ratiopharm® 450 mg Filmtabletten. Stand der Information: Oktober 2021. 2021.
40. Pescovitz M, Bloom R, Pirsch J, Johnson J, Gelone S, Villano S. A randomized, double-blind, pharmacokinetic study of oral maribavir with tacrolimus in stable renal transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(10):2324-30.
41. Takeda GmbH. EU RISK MANAGEMENT PLAN (RMP) for Maribavir - RMP Version number: 0.5 - Date: Date: 04-August-2022. 2022.
42. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94(4):451.

43. Lefebvre C. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510: The Cochrane Collaboration; 2011.
44. Shire. Statistical Analysis Plan - SHP620-303. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Maribavir Treatment Compared to Investigatorassigned Treatment in Transplant Recipients with Cytomegalovirus (CMV) Infections that are Refractory or Resistant to Treatment with Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir. 2020.
45. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S2k-Leitlinie: Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie 2019 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/093-0021_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-alloge-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Praevention-Therapie_2019-06.pdf].
46. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31.
47. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients- Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13512.
48. Dropulic LK. The impact of cytomegalovirus infection on solid organ transplantation. *ADVANCED STUDIES IN MEDICINE*. 2006;6(7):319.
49. Erard V, Guthrie KA, Seo S, Smith J, Huang M, Chien J, et al. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(1):31-9.
50. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. 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*. 2019;19(8):e260-e72.
51. Valkova V, Jircikova J, Trnkova M, Steinerova K, Keslova P, Lanska M, et al. The quality of life following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - a multicenter retrospective study. *Neoplasma*. 2016;63(5):743-51.
52. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2017:ciw668.
53. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clinical infectious diseases*. 2002;34(8):1094-7.
54. Shire. Protocol - SHP620-303. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Maribavir Treatment Compared to Investigatorassigned Treatment in Transplant Recipients with Cytomegalovirus (CMV) Infections that are Refractory or Resistant to Treatment with Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir. 2018.
55. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG. 2014.

56. Maertens J, Cordonnier C, Jaksch P, Poiré X, Uknis M, Wu J, et al. Maribavir for preemptive treatment of cytomegalovirus reactivation. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(12):1136-47.
57. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(4):284-92.
58. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, et al. Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68(8):1255-64.
59. Maheswaran T, Abikshyeet P, Sitra G, Gokulanathan S, Vaithyanadane V, Jeelani S. Gustatory dysfunction. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2014;6(Suppl 1):S30-S3.
60. Maertens J, Cordonnier C, Jaksch P, Poiré X, Wu JJ, Wijatyk A, et al. Maribavir Versus Valganciclovir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus (CMV) Viremia: A Randomized, Dose-Ranging, Phase 2 Study Among Hematopoietic Stem Cell Transplant (SCT) and Solid Organ Transplant (SOT) Recipients. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016;3(suppl_1).
61. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus. *Drugs*. 2000;59(2):323-89.
62. Khalil MAM, Khalil MAU, Khan TFT, Tan J. Drug-Induced Hematological Cytopenia in Kidney Transplantation and the Challenges It Poses for Kidney Transplant Physicians. *Journal of transplantation*. 2018;2018:9429265-.
63. Knoll GA, MacDonald I, Khan A, van Walraven C. Mycophenolate Mofetil Dose Reduction and the Risk of Acute Rejection after Renal Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(9):2381-6.
64. Park SY, Kim YH, Han DJ, Park SK, Park JS, Sung H, et al. Efficacy of a strategy for discontinuing pre-emptive ganciclovir therapy after a negative cytomegalovirus antigenaemia test result in seropositive kidney transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(5):1209-11.
65. Barkam C, Kamal H, Dammann E, Diedrich H, Buchholz S, Eder M, et al. Improving safety of preemptive therapy with oral valganciclovir for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Res*. 2012;2012:874601.
66. Takahata M, Hashino S, Nishio M, Sugita J, Shigematsu A, Onozawa M, et al. Occurrence of adverse events caused by valganciclovir as pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation is reduced by low-dose administration. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(6):810-5.
67. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):1-10.
68. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(1):44-69.
69. Egger S, Meier S, Leu C, Christen S, Gratwohl A, Krähenbühl S, et al. Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillosis in hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(7):1197-203.
70. Alraddadi B, Nierenberg NE, Price LL, Chow JK, Poutsika DD, Rohrer RJ, et al. Characteristics and outcomes of neutropenia after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2016;22(2):217-25.

71. Mavrakanas TA, Fournier M-A, Clairoux S, Amiel J-A, Tremblay M-E, Vinh DC, et al. Neutropenia in kidney and liver transplant recipients: Risk factors and outcomes. *Clinical Transplantation*. 2017;31(10):e13058.
72. Salzberger B, Bowden RA, Hackman RC, Davis C, Boeckh M. Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;90(6):2502-8.
73. Nakamae H, Storer B, Sandmaier BM, Maloney DG, Davis C, Corey L, et al. Cytopenias after day 28 in allogeneic hematopoietic cell transplantation: impact of recipient/donor factors, transplant conditions and myelotoxic drugs. *Haematologica*. 2011;96(12):1838.
74. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety Study of Maribavir Treatment Compared to Investigator-assigned Treatment in Transplant Recipients With Cytomegalovirus (CMV) Infections That Are Refractory or Resistant to Treatment With Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir 2021 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02931539>].
75. EU-CTR. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Maribavir Treatment Compared to Investigator-assigned Treatment in Transplant Recipients with Cytomegalovirus (CMV) Infections that are Refractory or Resistant to Treatment with Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir 2016 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004725-13/DE>].
76. Takeda GmbH. Zusätzliche Analysen Studie SHP620-303 - Tabellen. 2022.
77. Takeda GmbH. Zusätzliche Analysen Studie SHP620-303 - Kaplan-Meier-Plots 2022.
78. Shire. Clinical Study Report - SHP620-202. A Phase 2, Randomized Study to Assess the Safety and Anti-cytomegalovirus (CMV) Activity of Different Doses of Maribavir for Treatment of CMV Infections that are Resistant or Refractory to Treatment with Ganciclovir/Valganciclovir or Foscarnet in Transplant Recipients. 2015.
79. ClinicalTrials.gov. Maribavir for Treatment of Resistant or Refractory CMV Infections in Transplant Recipients 2021 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01611974>].
80. ICTRP. Maribavir for Treatment of Resistant or Refractory CMV Infections in Transplant Recipients 2020 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01611974>].
81. VIROPHARMA INCORPORATED. Clinical Study Protocol - 1263-202 (SHP620-202). A phase 2, randomized study to assess the safety and anti-cytomegalovirus (CMV) activity of different doses of maribavir for treatment of CMV infections that are resistant or refractory to treatment with ganciclovir/valganciclovir or foscarnet in transplant recipients. 2013.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.10.2022
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	_ ^a

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Maribavir.mp.	54
2	Livtencity.mp.	0
3	Benzimidavir.mp.	2
4	Camvia.mp.	0
5	("5,6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-beta-L-ribofuranosylbenzimidazole" or "5,6 dichloro 2 isopropylaminobenzimidazole 1 riboside").mp.	0
6	(GW 1263 or GW1263 or GW-1263 or GW 257406X or GW257406X or GW-257406X or GW 1263W94 or GW-1263W94 or GW1263W94).mp.	1
7	(BW 1263 or BW-1263 or BW1263 or BW 1263W94 or BW-1263W94 or BW1263W94).mp.	0
8	(G1263 or G-1263 or G 1263).mp.	0
9	(1263W94 or 1263-W94 or 1263-W-94 or 1263 W94 or 1263 W 94 or 1263w or 1263-w or 1263 w or 1263W 94 or 1263W-94 or 1263-W 94 or 1263 W-94).mp.	5
10	(GR 257406 or GR-257406 or GR257406).mp.	0
11	(VP 41263 or VP-41263 or VP41263).mp.	4
12	(SHP620 or SHP 620 or SHP-620).mp.	3
13	(TAK620 or TAK 620 or TAK-620).mp.	1
14	176161-24-3.rm.	0
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	55
16	exp Cytomegalovirus Infections/	817
17	(cytomegalovir* or cytomegal* vir*).mp.	2.685
18	CMV.mp.	2.211
19	cytomegaloinfection*.mp.	0
20	cytomegalic inclusion*.mp.	4
21	Inclusion Disease*.mp.	8
22	Salivary Gland Virus Disease*.mp.	0
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	3.385
24	15 and 23	52
25	remove duplicates from 24	23

a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
Datum der Suche	18.10.2022
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 ^a Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^b

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Maribavir.mp.	191
2	Livtency.mp.	0
3	Benzimidavir.mp.	4
4	Camvia.mp.	0
5	("5,6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-beta-L-ribofuranosylbenzimidazole" or "5,6 dichloro 2 isopropylaminobenzimidazole 1 riboside").mp.	0
6	(GW 1263 or GW1263 or GW-1263 or GW 257406X or GW257406X or GW-257406X or GW 1263W94 or GW-1263W94 or GW1263W94).mp.	5
7	(BW 1263 or BW-1263 or BW1263 or BW 1263W94 or BW-1263W94 or BW1263W94).mp.	1
8	(G1263 or G-1263 or G 1263).mp.	2
9	(1263W94 or 1263-W94 or 1263-W-94 or 1263 W94 or 1263 W 94 or 1263w or 1263-w or 1263 w or 1263W 94 or 1263W-94 or 1263-W 94 or 1263 W-94).mp.	29
10	(GR 257406 or GR-257406 or GR257406).mp.	0
11	(VP 41263 or VP-41263 or VP41263).mp.	2
12	(SHP620 or SHP 620 or SHP-620).mp.	0
13	(TAK620 or TAK 620 or TAK-620).mp.	0
14	176161-24-3.rn.	0
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	204
16	exp Cytomegalovirus Infections/	27.804
17	(cytomegalovir* or cytomegal* vir*).mp.	54.212
18	CMV.mp.	28.916
19	cytomegaloinfection*.mp.	1
20	cytomegalic inclusion*.mp.	692
21	Inclusion Disease*.mp.	1.133
22	Salivary Gland Virus Disease*.mp.	10
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	61.681
24	15 and 23	185
25	randomized controlled trial.pt.	578.972

26	controlled clinical trial.pt.	95.075
27	randomi#ed.ab.	692.157
28	placebo.ab.	232.526
29	clinical trials as topic.sh.	200.455
30	randomly.ab.	393.620
31	trial.ti.	272.206
32	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31	1.523.219
33	exp animals/ not humans.sh.	5.056.171
34	32 not 33	1.403.493
35	randomized controlled trial.pt.	578.972
36	randomi#ed.mp.	1.026.795
37	placebo*.mp.	254.582
38	35 or 36 or 37	1.101.248
39	24 and 34	39
40	24 and 38	30
41	39 or 40	41
42	limit 41 to (english or german)	41
43	remove duplicates from 42	41
<p>a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.</p> <p>b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.</p>		

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.10.2022
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Maribavir.mp.	247
2	Livtency.mp.	2
3	exp benzimidavir/	510
4	Benzimidavir.mp.	511
5	Camvia.mp.	1
6	("5,6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-beta-L-ribofuranosylbenzimidazole" or "5,6 dichloro 2 isopropylaminobenzimidazole 1 riboside").mp.	0
7	(GW 1263 or GW1263 or GW-1263 or GW 257406X or GW257406X or GW-257406X or GW 1263W94 or GW-1263W94 or GW1263W94).mp.	20
8	(G1263 or G-1263 or G 1263).mp.	1
9	(BW 1263 or BW-1263 or BW1263 or BW 1263W94 or BW-1263W94 or BW1263W94).mp.	4
10	(1263W94 or 1263-W94 or 1263-W-94 or 1263 W94 or 1263 W 94 or 1263w or 1263-w or 1263 w or 1263W 94 or 1263W-94 or 1263-W 94 or 1263 W-94).mp.	78
11	(GR 257406 or GR-257406 or GR257406).mp.	0
12	(VP 41263 or VP-41263 or VP41263).mp.	5
13	(SHP620 or SHP 620 or SHP-620).mp.	4
14	(TAK620 or TAK 620 or TAK-620).mp.	1
15	176161-24-3.rm.	482
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	537
17	exp cytomegalovirus infection/	40.691
18	(cytomegalovir* or cytomegal* vir*).mp.	86.498
19	CMV.mp.	49.487
20	cytomegaloinfection*.mp.	1
21	cytomegalic inclusion*.mp.	4.172
22	Inclusion Disease*.mp.	1.122
23	Salivary Gland Virus Disease*.mp.	1
24	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	104.255
25	16 and 24	480
26	random*.tw.	1.846.273
27	placebo*.mp.	503.155

28	double-blind*.tw.	234.639
29	26 or 27 or 28	2.116.884
30	25 and 29	95
31	30 not Medline.cr.	93
32	limit 31 to (english or german)	92
33	remove duplicates from 32	69
a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17.10.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search, Other Terms
Suchstrategie	MARIBAVIR OR BENZIMIDAVIR OR CAMVIA OR LIVTENCITY OR (GW 1263) OR (GW 257406X) OR (GW 1263W94) OR (BW 1263W94) OR (G 1263) OR (1263 W 94) OR (GR 257406) OR (VP 41263) OR (SHP 620) OR (TAK 620) OR (TAK AND 620) OR TAK620 OR TAK-620 OR 176161-24-3
Treffer	20

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.10.2022
Eingabeoberfläche	SearchTerm
Suchstrategie	MARIBAVIR OR BENZIMIDAVIR OR CAMVIA OR LIVTENCITY OR (GW 1263) OR (GW 257406X) OR (GW 1263W94) OR (BW 1263W94) OR (G 1263) OR (1263 W 94) OR (GR 257406) OR (VP 41263) OR (SHP 620) OR (TAK 620) OR (TAK AND 620) OR TAK620 OR TAK-620 OR 176161-24-3
Treffer	7

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	17.10.2022
Eingabeoberfläche	SearchTerm
Suchstrategie	MARIBAVIR OR BENZIMIDAVIR OR CAMVIA OR LIVTENCITY OR (GW 1263) OR (GW 257406X) OR (GW 1263W94) OR (BW 1263W94) OR (G 1263) OR (1263 W 94) OR (GR 257406) OR (VP 41263) OR (SHP 620) OR (TAK 620) OR (TAK AND 620) OR TAK620 OR TAK-620 OR 176161-24-3
Treffer	18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Arzneimittelinformationssystem AMIce
Internetadresse	https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html
Datum der Suche	18.10.2022
Eingabeoberfläche^a	Arzneimittelname bzw. Stoffname
Suchstrategie	Maribavir OR Livtency OR Benzimidavir OR Camvia OR "5,6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-beta-L-ribofuranosylbenzimidazole" or "5,6 dichloro 2 isopropylaminobenzimidazole 1 riboside" OR GW 1263 OR GW1263 OR GW-1263 OR GW 257406X OR GW257406X OR GW-257406X OR GW 1263W94 OR GW-1263W94 OR GW1263W94 OR BW 1263 OR BW-1263 OR BW1263 OR BW 1263W94 OR BW-1263W94 OR BW1263W94 OR G1263 OR G-1263 OR G 1263 OR 1263W94 OR 1263-W94 OR 1263-W-94 OR 1263 W94 OR 1263 W 94 OR 1263w OR 1263-w OR 1263 w OR 1263W 94 OR 1263W-94 OR 1263-W 94 OR 1263 W-94 OR GR 257406 OR GR-257406 OR GR257406 OR VP 41263 OR VP-41263 OR VP41263 OR SHP620 OR SHP 620 OR SHP-620 OR TAK620 OR TAK 620 OR TAK-620 OR 176161-24-3
Treffer	0 (Arzneimittelname) 0 (Stoffname)
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Data Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	18.10.2022
Eingabeoberfläche^a	Product name bzw. Active substance name/INN
Suchstrategie	Maribavir OR Livtency OR Benzimidavir OR Camvia OR "5,6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-beta-L-ribofuranosylbenzimidazole" or "5,6 dichloro 2 isopropylaminobenzimidazole 1 riboside" OR GW 1263 OR GW1263 OR GW-1263 OR GW 257406X OR GW257406X OR GW-257406X OR GW 1263W94 OR GW-1263W94 OR GW1263W94 OR BW 1263 OR BW-1263 OR BW1263 OR BW 1263W94 OR BW-1263W94 OR BW1263W94 OR G1263 OR G-1263 OR G 1263 OR 1263W94 OR 1263-W94 OR 1263-W-94 OR 1263 W94 OR 1263 W 94 OR 1263w OR 1263-w OR 1263 w OR 1263W 94 OR 1263W-94 OR 1263-W 94 OR 1263 W-94 OR GR 257406 OR GR-257406 OR GR257406 OR VP 41263 OR VP-41263 OR VP41263 OR SHP620 OR SHP 620 OR SHP-620 OR TAK620 OR TAK 620 OR TAK-620 OR 176161-24-3
Treffer	42 (Product name) 49 (Active substance name/INN)
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff separat.	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Internetseite des G-BA
Internetadresse	https://www.g-ba.de/sys/suche/
Datum der Suche	18.10.2022
Eingabeoberfläche^a	Allgemeines Suchfeld
Suchstrategie	Maribavir OR Livtencity OR Benzimidavir OR Camvia OR "5,6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-beta-L-ribofuranosylbenzimidazole" or "5,6 dichloro 2 isopropylaminobenzimidazole 1 riboside" OR GW 1263 OR GW1263 OR GW-1263 OR GW 257406X OR GW257406X OR GW-257406X OR GW 1263W94 OR GW-1263W94 OR GW1263W94 OR BW 1263 OR BW-1263 OR BW1263 OR BW 1263W94 OR BW-1263W94 OR BW1263W94 OR G1263 OR G-1263 OR G 1263 OR 1263W94 OR 1263-W94 OR 1263-W-94 OR 1263 W94 OR 1263 W 94 OR 1263w OR 1263-w OR 1263 w OR 1263W 94 OR 1263W-94 OR 1263-W 94 OR 1263 W-94 OR GR 257406 OR GR-257406 OR GR257406 OR VP 41263 OR VP-41263 OR VP41263 OR SHP620 OR SHP 620 OR SHP-620 OR TAK620 OR TAK 620 OR TAK-620 OR 176161-24-3
Treffer	174
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Papanicolaou, GA, Silveira, FP, Langston, AA, Pereira, MR, Avery, RK, Uknis, M, et al. 2019. Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study. <i>Clinical infectious diseases</i> 68(8), 1255	Studientyp ^a
2	Anonymous. 2007. Maribavir: 1263W94, Benzimidavir, GW 1263, GW 1263W94, VP41263. <i>Drugs in R&D</i> 8(3), 188	Publikationstyp
3	Anonymous. 1999. Benzimidavir. 1263W94, BW 1263W94, GW 1263. <i>Drugs in R&D</i> . 2(5), 306	Publikationstyp
4	La Hoz RM, Florescu D, Kumar D, Saliba F, Gu J, Sundberg A. 2022. Maribavir (MBV) versus Investigator-Assigned Therapy (IAT) for Refractory Cytomegalovirus (CMV) Infection (with or without Resistance) in Solid Organ Transplant (SOT) Recipients: Subgroup Safety Analysis of a Phase 3 Study. <i>American Journal of Transplantation</i> . 22(Supplement 3), 353	Publikationstyp
5	Duarte RF, Avery RK, Alain S, Blumberg EA, Cordonnier C, Florescu DF, et al. 2021. A Randomized Phase 3 Open-Label Study of Maribavir Versus Investigator-Assigned Therapy (IAT) for the Treatment of Transplant Recipients with Refractory/Resistant (R/R) Cytomegalovirus (CMV) Infection: Subgroup Analyses of Efficacy Data. <i>JACCP Journal of the American College of Clinical Pharmacy</i> . 4(12), 1722	Publikationstyp
6	Avery RK, Blumberg EA, Florescu D, Kamar N, Kumar D, Wu J, et al. 2021. Randomized phase 3 open-label study of maribavir vs investigator assigned therapy for refractory/resistant cytomegalovirus infection in transplant recipients: Subgroup analyses of efficacy by organ. <i>American Journal of Transplantation</i> . 21(SUPPL 4), 441	Publikationstyp
7	Shihab FS, Avery RK, Blumberg E, Haririan A, Wu J, Sundberg AK. 2021. Phase 3 study of maribavir (MBV) vs. Investigator-assigned therapy (IAT) for Refractory/Resistant (R/R) Cytomegalovirus (CMV) infection post-transplant: Analysis of kidney recipients and renal safety. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> . 32, 17	Publikationstyp
8	Kamar N, Avery RK, Blumberg EA, Florescu D, Kumar D, Wu J, et al. 2021. Phase 3 open-label study of maribavir for refractory/resistant cytomegalovirus infection in transplant recipients: subgroup analyses by organ type. <i>Transplant International</i> . 34(SUPPL 1), 46	Publikationstyp

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
9	Duarte RF, Alain S, Chemaly RF, Cordonnier C, Maertens J, Young J-A, et al. 2021. Maribavir vs. investigator-assigned therapy (IAT) for the treatment of transplant recipients with refractory/resistant (R/R) cytomegalovirus infection: Efficacy data from a randomized phase 3 open-label study. Bone Marrow Transplantation. 56, 13	Publikationstyp
10	Maertens J, Cordonnier C, Jaksch P, Poire X, Wu J.J, Wijatyk A, et al. 2016. Maribavir versus valganciclovir for preemptive treatment of cytomegalovirus (CMV) viremia: A randomized, dose-ranging, phase 2 study among hematopoietic stem cell transplant (SCT) and solid organ transplant (SOT) recipients. Open Forum Infectious Diseases. 3(Supplement 1)	Publikationstyp
11	Papanicolaou G, Silveira FP, Langston A, Pereira MR, Avery R, Wijatyk A, et al. 2016. Maribavir for treatment of cytomegalovirus (CMV) infections resistant or refractory to ganciclovir or foscarnet in hematopoietic stem cell transplant (SCT) or solid organ transplant (SOT) recipients: A randomized, dose-ranging, double-blind, phase 2 study. Open Forum Infectious Diseases. 3(Supplement 1)	Publikationstyp
12	Maertens JA, Cordonnier C, Jaksch P, Wu JJ, Poire X, Wijatyk A, et al. 2017. Maribavir versus valganciclovir for pre-emptive treatment of cytomegalovirus viremia: A randomized, dose-ranging, phase 2 study among hematopoietic stem cell transplant and solid organ transplant recipients. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 23(3 Supplement 1), S180	Publikationstyp
13	Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Wu JJ, et al. 2017. Maribavir for treatment of cytomegalovirus infections resistant or refractory to ganciclovir or foscarnet in hematopoietic stem cell transplant or solid organ transplant recipients: A randomized, dose-ranging, double-blind, phase 2 study. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 23(3 Supplement 1), S51	Publikationstyp
14	Pereira M, Silveira F, Papanicolaou G, Langston A, Avery R, Wijatyk A, et al. 2017. Maribavir for treatment of cytomegalovirus infections resistant or refractory to ganciclovir or foscarnet in solid organ transplant recipients: A phase 2 study. American Journal of Transplantation. 17(Supplement 3), 405	Publikationstyp
15	Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al. 2021. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial	Duplikat ^b
16	Maertens, J, Cordonnier, C, Jaksch, P, Poire, X, Uknis, M, Wu, J, et al. 2019. Maribavir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus Reactivation. The New England journal of medicine. 381(12), 1136	Population
<p>a: Diese Studie wurde aufgrund des Ausschlusskriteriums „Studientyp“ auf Volltextebene ausgeschlossen. Bei dieser Studie handelt es sich um die Dosisfindungsstudie SHP620-202, die randomisiert jedoch nicht kontrolliert ist (kein RCT). Im Dossier wird diese Studie ergänzend dargestellt und nicht zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>b: Duplikat zur eingeschlossenen Studie.</p>		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00153101	Boehringer Ingelheim. 2014 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Effectiveness and Safety of Ramipril Alone Compared With Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril in Patients at High Risk for Cardiovascular Events. Patients Intolerant to Ramipril Were Entered in TRANSCEND, Telmisartan Compared to Placebo. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00153101	Population
2	NCT00002373	Glaxo Wellcome NIH AIDS Clinical Trials Information Service. 2005 Jun 24. ClinicalTrials.gov: The Safety and Effectiveness of Different Dose Levels of 1263W94 in the Treatment of Cytomegalovirus (CMV) of the Eyes in HIV-Infected Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002373	Population
3	NCT02216123	GlaxoSmithKline Medicines for Malaria Venture. 2018 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Incidence of Hemolysis, Safety, and Efficacy of Tafenoquine (SB-252263, WR238605) Versus Primaquine in Subjects With Plasmodium Vivax Malaria. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216123	Population
4	NCT02758236	Ina-Respond National Institute of Health Research and Development MoHRoITNIoAaIDUS. 2021 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Tuberculosis Research of INA-RESPOND On Drug Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758236	Population
5	NCT04685603	Indonesia-MoH Aivita Biomedical IPABINIoHRaDMoHRoIRDKSIFoMUoDI. 2020 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Dendritic Cell Vaccine to Prevent COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04685603	Population
6	NCT00440999	Medicines for Malaria Venture Shin Poong Pharmaceuticals. 2021 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Pyronaridine Artesunate (3:1) in Children and Adults With Acute Plasmodium Vivax Malaria. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440999	Population
7	NCT04131556	Shire Takeda. 2021 Jan 19. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing the Pharmacokinetics and Palatability of Two	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
		Candidate Pediatric Powder-for-Oral-Suspension Formulations of Maribavir to the Current Maribavir Tablet Formulation Administered in Healthy Adult Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04131556	
8	NCT00223925	Shire Takeda. 2021 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Maribavir for Prevention of CMV After Stem Cell Transplants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00223925	Population
9	NCT01611974 ^b	Shire Takeda. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Maribavir for Treatment of Resistant or Refractory CMV Infections in Transplant Recipients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611974	Studientyp
10	NCT02775240	Shire Takeda. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Study of SHP620 (Maribavir) in Healthy Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775240	Population
11	NCT00497796	Shire Takeda. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Maribavir Versus Oral Ganciclovir For The Prevention of Cytomegalovirus (CMV) Disease in Liver Transplant Recipients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00497796	Population
12	NCT00411645	Shire Takeda. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Prophylactic Use of Maribavir for the Prevention of Cytomegalovirus (CMV) Disease in Stem Cell Transplant Recipients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411645	Population
13	NCT04497883	Shire Takeda. 2022 Feb 8. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Single Oral Dose of Maribavir Administered in Healthy Japanese Participants Compared With Matched, Healthy, Non-Hispanic, Caucasian Participants and to Assess Dose-Proportionality of 3 Doses of Maribavir in Japanese Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497883	Population
14	NCT05137717	Takeda. 2022 Sep 30. ClinicalTrials.gov: A Study of Maribavir in Japanese People With Cytomegalovirus (CMV) Infection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05137717	Studientyp
15	NCT02927067	Shire Takeda Development Center Americas IT. 2022 Jul 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Maribavir Compared to Valganciclovir to Treat Cytomegalovirus Infections in People Who Have Received Stem Cell Transplants. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02927067	Population
16	NCT05571137	Takeda. 2022 Okt 12. ClinicalTrials.gov: A Study on Cytomegalovirus (CMV) Infection Outcomes Among Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Participants in Europe and Canada. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05571137	Studientyp
17	NCT05576805	Takeda. 2022 Okt 13. ClinicalTrials.gov: A Study on Cytomegalovirus (CMV) Infection Outcomes Among Solid Organ Transplant (SOT) Participants in Europe and Canada. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05576805	Studientyp
18	NCT05382104	Takeda Takeda Development Center Americas I. 2022 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Maribavir Food-Effect Study in Healthy	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
		Adults Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05382104	
19	NCT05319353	Takeda Takeda Development Center Americas I. 2022 Okt 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Maribavir for the Treatment of Children and Teenage Transplant Recipients With CMV Infection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05319353	Population
EU Clinical Trials Register			
20	2022-002191-36	Shire. 2022 Jul 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover, Bioavailability, Dose Proportionality, and Food Effect Study Comparing the Pharmacokinetics and Palatability of Two Candidate Pediatric Powder-for-Oral... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002191-36	Population
21	2021-004279-15	Takeda Development Center Americas I. 2022 Sep 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, open-label, single-arm, repeated-dose study to evaluate the safety and tolerability, pharmacokinetics, and antiviral activity of maribavir for the treatment of cytomegalovirus (CMV) in... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004279-15	Population
22	2006-005692-18	VIROPHARMA INCORPORATED. 2007 Jul 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF PROPHYLACTIC USE OF MARIBAVIR FOR THE PREVENTION OF CYTOMEGALOVIRUS DISEASE IN RECIPIENTS OF ALLOGENEIC STE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005692-18	Population
23	2015-004726-34	Takeda Development Center Americas I. 2017 Sep 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled study to assess the efficacy and safety of maribavir compared to valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004726-34	Population
24	2007-004729-16	VIROPHARMA INCORPORATED. 2008 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF PROPHYLACTIC USE OF MARIBAVIR VERSUS ORAL GANCICLOVIR FOR THE PREVENTION OF CYTOMEGALOVIRUS DISEASE IN RECE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004729-16	Population
25	2010-024247-32	VIROPHARMA INCORPORATED. 2012 Mrz 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, RANDOMIZED, DOSE-RANGING STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND ANTI-CYTOMEGALOVIRUS (CMV) ACTIVITY OF MARIBAVIR VERSUS VALGANCICLOVIR FOR TREATMENT OF CMV INFECTIONS IN TRANSPLANT	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
		RECIPIENTS WH... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024247-32	
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)			
26	NCT00002373	Glaxo W. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Safety and Effectiveness of Different Dose Levels of 1263W94 in the Treatment of Cytomegalovirus (CMV) of the Eyes in HIV-Infected Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002373	Population
27	NCT04131556	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study Comparing the Pharmacokinetics and Palatability of Two Candidate Pediatric Powder-for-Oral-Suspension Formulations of Maribavir to the Current Maribavir Tablet Formulation Administered in Healthy Adult Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04131556	Population
28	NCT02775240	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of SHP620 (Maribavir) in Healthy Adults. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775240	Population
29	NCT00223925	Shire. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Maribavir for Prevention of CMV After Stem Cell Transplants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00223925	Population
30	NCT00497796	Shire. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Maribavir Versus Oral Ganciclovir For The Prevention of Cytomegalovirus (CMV) Disease in Liver Transplant Recipients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00497796	Population
31	NCT00411645	Shire. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Prophylactic Use of Maribavir for the Prevention of Cytomegalovirus (CMV) Disease in Stem Cell Transplant Recipients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00411645	Population
32	NCT04497883	Shire. 2022 Feb 21. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Single Oral Dose of Maribavir Administered in Healthy Japanese Participants Compared With Matched, Healthy, Non-Hispanic, Caucasian Participants and to Assess Dose-Proportionality of 3 Doses of Maribavir in Japanese Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04497883	Population
33	NCT01611974 ^b	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Maribavir for Treatment of Resistant or Refractory CMV Infections in Transplant Recipients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01611974	Studientyp
34	EUCTR2022-002191-36-Outside-EU/EEA	Shire. 2022 Aug 8. WHO ICTRP: A Study Comparing the Pharmacokinetics and Palatability of Two Candidate Pediatric Powder-for-Oral-Suspension Formulations of Maribavir to the Current Maribavir Tablet Formulation Administered in Healthy Adult Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002191-36-Outside-EU/EEA	Population
35	NCT05382104	Takeda. 2022 Aug 22. WHO ICTRP: Maribavir Food-Effect Study in Healthy Adults Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05382104	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
36	NCT02927067	Shire. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: A Study of Maribavir Compared to Valganciclovir to Treat Cytomegalovirus Infections in People Who Have Received Stem Cell Transplants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927067	Population
37	NCT05137717	Takeda. 2022 Okt 10. WHO ICTRP: A Study of Maribavir in Japanese People With Cytomegalovirus (CMV) Infection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05137717	Studientyp
38	NCT05571137	Takeda. 2022 Okt 10. WHO ICTRP: A Study on Cytomegalovirus (CMV) Infection Outcomes Among Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Participants in Europe and Canada. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05571137	Studientyp
39	NCT05319353	Takeda. 2022 Okt 10. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Maribavir for the Treatment of Children and Teenage Transplant Recipients With CMV Infection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05319353	Population
40	ISRCTN78128786	Takeda (United States). 2022 Feb 7. WHO ICTRP: Cytomegalovirus (CMV) in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78128786	Intervention
41	ISRCTN10633953	Takeda (United States). 2022 Feb 7. WHO ICTRP: Cytomegalovirus (CMV) in solid organ transplant patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10633953	Intervention
42	DRKS00004585 ^b	ViroPharma. 2022 Okt 4. WHO ICTRP: A Phase 2, Randomized Study to Assess the Safety and Anti-cytomegalovirus (CMV) Activity of Different Doses of Maribavir for Treatment of CMV Infections That Are Resistant or Refractory to Treatment With Ganciclovir/Valganciclovir or Foscarnet in Transplant Recipients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004585	Studientyp
43	EUCTR2010-024247-32-BE	VIROPHARMA INCORPORATED. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: A study to determine how safe and effective maribavir versus Valganciclovir is in treating cytomegalovirus(CMV) in transplant patients;. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024247-32-BE	Population

a: Es wurden keine relevanten Studien in den Studienergebnisdatenbanken AMIce, dem Clinical Data Suchportal der EMA sowie auf der Internetseite des G-BA identifiziert. Ausgeschlossene Studien aus der Suche in den Studienergebnisdatenbanken AMIce, dem Clinical Data Suchportal der EMA und aus der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden gemäß VerFO nicht dokumentiert.

b: Bei den Registereinträgen NCT01611974 bzw. DRKS00004585 handelt es sich um die Dosisfindungsstudie SHP620-202. Während bei den Registereinträgen NCT01611974 die Studie als randomisiert, jedoch nicht-kontrolliert angegeben wird, wird diese beim Registereintrag DRKS00004585 als RCT aufgeführt. Da bei der Studie SHP620-202 kein Kontrollarm vorliegt, wird diese Studie in allen Datenbanken anhand des

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
<p>Ausschlusskriteriums „Studientyp“ ausgeschlossen. Im Dossier wird diese Studie ergänzend dargestellt und nicht zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-80 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-80 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SHP620-303

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von Maribavir mit einer vom Prüfarzt zugewiesenen Anti-CMV-Therapie (investigator-assigned anti-CMV treatment, IAT) bei der CMV-Infektionskontrolle (CMV-Virämie Clearance) nach 8-wöchiger Behandlung von Transplantatempfängern, die auf eine vorangegangene Anti-CMV-Therapie refraktär (mit oder ohne Resistenz) sind.</p> <p>Sekundäres Ziel</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von Maribavir mit IAT bei der CMV-Infektionskontrolle und Verbesserung oder Abklingen einer symptomatischen CMV-Infektion (gewebe-invasive CMV-Erkrankung oder CMV-Syndrom) nach 8-wöchiger Behandlung sowie Aufrechterhaltung des Behandlungseffekts bis Woche 16 (8 Wochen Follow-up).</p> <p>Weitere sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten, die die 8-wöchige Studienbehandlung abgeschlossen haben: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich der Wirksamkeit von Maribavir mit IAT bei der CMV-Infektionskontrolle nach 8-wöchiger Behandlung von Transplantatempfängern, die auf eine vorangegangene Anti-CMV-Therapie refraktär (mit oder ohne Resistenz) sind ○ Vergleich der Wirksamkeit von Maribavir mit IAT bei der CMV-Infektionskontrolle und Verbesserung oder Abklingen einer gewebe-invasiven CMV-Erkrankung oder eines CMV-Syndroms nach 8-wöchiger Behandlung sowie Aufrechterhaltung des Behandlungseffekts bis Woche 12 (4 Wochen Follow-up), Woche 16 (8 Wochen Follow-up) und Woche 20 (12 Wochen Follow-up) • Vergleich der Wirksamkeit von Maribavir mit IAT bei der CMV-Infektionskontrolle und Verbesserung oder Abklingen einer gewebe-invasiven CMV-Erkrankung und CMV-Syndroms nach 8-wöchiger Behandlung sowie Aufrechterhaltung des Behandlungseffekts bis Woche 12 (4 Wochen Follow-up) und Woche 20 (12 Wochen Follow-up)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Inzidenz der Rekurrenz einer CMV-Infektion in beiden Studienarmen während der 8-wöchigen Behandlungsphase, der 12-wöchigen Follow-up Phase und jederzeit während der Studie • Beurteilung der Inzidenz der Rekurrenz einer CMV-Infektion in beiden Studienarmen während (on treatment) und nach (off treatment) der Behandlung • Untersuchung von Mutationen in CMV-Genen, die zu einer Resistenz gegen Maribavir führen • Bewertung der Gesamtmortalität • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Maribavir • Untersuchung der Wirksamkeit, Aufrechterhaltung des Behandlungseffekts und Sicherheit von Maribavir als Rescue Behandlung • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Maribavir <p>Explorative Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des zeitlichen Verlaufs von Veränderungen der Plasma-CMV-Infektion (Virämie) in beiden Studienarmen • Bewertung des Zustands des Transplantats • Untersuchung der CMV-spezifischen T-Zell-Immunantworten während der gesamten Studie • Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Beurteilung der Nutzung von Gesundheitsressourcen • Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den pharmakokinetischen Parametern von Maribavir und der Wirksamkeit und/oder Sicherheits und Verträglichkeit
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert, 2:1 (Maribavir:IAT)</p> <p>Verblindung: unverblindetes Studiendesign (open-label Studie)</p> <p>Design: Parallelgruppendesign</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: 3</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokoll-Amendment 1 (vom 08. Juli 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufhebung der Beschränkung, nur eine einzige kommerziell erhältliche Anti-CMV Medikation für 8 Wochen für die Probanden im IAT-Arm zu verwenden. Probanden konnten auch die vorherige

		<p>Therapie fortsetzen, wenn dies die vom Prüfarzt gewählte Behandlungsoption war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme der Bewertung von "invasiven Bakterien- und Pilzinfektionen" in die Liste der Sicherheitsendpunkte, da es sich um eins der AESIs in der Studienpopulation handelt. • Aktualisierung der Tabelle für vorangegangene Medikationen / Verfahren / diagnostische Interventionen. <p>Protokoll-Amendment 2 (vom 01. Dezember 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein zusätzlicher Schwangerschaftstest bei Visit 6/Woche 4, der in monatlichen Abständen durchgeführt wird. • Hinzufügung einer hochwirksamen Methode der weiblichen und männlichen Empfängnisverhütung gemäß den Empfehlungen in Bezug auf Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests in klinischen Studien durch die Gruppe zur Erleichterung der Durchführung klinischer Studien. • Änderung des Einschlusskriteriums 10, um nur die Aufnahme von Probanden zuzulassen, die Tabletten schlucken konnten. • Einbeziehung von Grenzwerten für die CMV-DNA-Konzentration im Vollblut zur Bewertung der Eignung beim Screening. • Fokus auf potente Induktoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und/oder P-gp und Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung potenter Inhibitoren von CYP 3A4 in Übereinstimmung mit den Leitlinien für die Prüfarzte in der Maribavir Investigator Brochure (IB). • Vorsicht und Empfehlung für eine sorgfältige Überwachung der Konzentration von Begleitmedikamenten, die Substrate von CYP 2C19 und P-gp sind, sowohl nach Beginn der Behandlung mit Maribavir (wenn die Substratspiegel ansteigen können) als auch nach Absetzen von Maribavir (wenn die Substratspiegel abnehmen können), in Übereinstimmung mit den Leitlinien für die Prüfarzte im Maribavir IB. • Es wurde präzisiert, dass, da die Intoleranz gegenüber der zugewiesenen Behandlung (IAT) für sich genommen nicht für die Aufnahme in den Rescue-Arm ausreicht, intolerante Patienten für die Zwecke der Analyse des primären Endpunktes nicht als Non-Responder betrachtet werden. Gleiches gilt für den Maribavir-Arm. • Erstellung einer Liste von Definitionen, die Analysen erleichtern sollen. <p>Protokoll-Amendment 2.1, Deutschland (vom 18. Mai 2017)</p>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Personaländerung der klinischen Leitung des Sponsors. • Die IAT wird vom Sponsor zur Verfügung gestellt. <p>Protokoll-Amendment 3 (vom 01. März 2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifizierte primäre, wichtige sekundäre (key secondary) und sekundäre Ziele und entsprechende Endpunkte, um Probanden als Responder zu erfassen, die die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen hatten und die Kriterien einer bestätigten CMV-Infektionskontrolle (CMV-Viremia-Clearance) in der primären Wirksamkeitsanalyse erfüllten. • Zu Visit 3/Woche 1 wurde ein PK-Probenahmeplan für jugendliche Probanden (≥ 12 bis < 18 Jahre) hinzugefügt. • Einschlusskriterium 5 modifiziert, um anzuzeigen, dass der Prüfer bereit sein sollte, den Probanden mit mindestens 1 der verfügbaren Anti-CMV-Medikamente zu behandeln. Hinweis: Eine Kombinationstherapie mit Foscarnet und Cidofovir war im IAT-Arm aufgrund des Potenzials einer schweren Nephrotoxizität nicht zulässig. • Klarstellung des Einschlusskriteriums 9, um anzugeben, dass urinbasierte Schwangerschaftstests gemäß den institutionellen Anforderungen durchgeführt wurden (zusätzlich zu den protokollpflichtigen Serum- β-HCG-Tests); Sie reichten jedoch für die Feststellung der Einschlussfähigkeit nicht aus. • Einschlusskriterium 10 modifiziert, um den Probanden die Möglichkeit zu geben, zerkleinerte und/oder in Wasser dispergierte Tabletten über eine nasogastrische oder orogastrische Sonde zu erhalten. • In Ausschlusskriterium 13 wurde klargestellt, dass Probanden, die innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung einen nicht zugelassenen Wirkstoff oder ein nicht zugelassenes Medizinprodukt erhalten hatten, nicht teilnahmeberechtigt sind. • Empfehlungen zur männlichen Empfängnisverhütung in klinischen Studien der clinical trial facilitatio group hinzugefügt. Männliche Probanden mussten ein Kondom in Verbindung mit einer hochwirksamen Methode der Geburtenkontrolle für ihre Partnerinnen im gebärfähigen Alter verwenden. Sowohl männliche Teilnehmer als auch ihre Partnerinnen mussten diese Form der Geburtenkontrolle von der Zeit vor der ersten Verabreichung bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung anwenden. <p>Protokoll-Amendment 3.1, Deutschland und Singapur (vom 10. Oktober 2017)</p>
--	--	--

		<p>Amendment 3.1 ersetzte Amendment 3 in Singapur und Amendment 2.1 in Deutschland. Hauptzweck von Amendment 3.1 war festzulegen, dass die IAT als Prüfpräparat gekennzeichnet wurden und die Klärung, wie die IAT in Deutschland (vom Sponsor geliefert) und in Singapur (kommerziell erhältlicher IAT-Label am Standort und vom Sponsor erstattet) zu liefern ist.</p> <p>Protokoll-Amendment 4 (vom 26. März 2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassungszeitraum für nicht schwerwiegende UE, die nicht mit einer studienbezogenen Behandlung zusammenhängen, auf 30 Tage nach der letzten Dosis der in der Studie zugewiesenen Behandlung beschränkt. • Geändertes Ausschlusskriterium 6 für Probanden mit gewebeinvasiver CMV-Erkrankung mit ZNS-Beteiligung, um anzuzeigen, dass eine solche ZNS-Beteiligung die Netzhaut umfasst (z. B. CMV-Retinitis). • Änderung der Berichtsanforderungen für frühere therapeutische oder diagnostische Interventionen, die vor Studieneinschreibung durchgeführt wurden. • Klarstellung der Verfahrensanforderungen für Probanden, die von der vom Prüfarzt zugewiesenen Behandlung (IAT) in den Rescue-Arm wechseln, um darauf hinzuweisen, dass die Verfahren nicht wiederholt werden müssen, wenn die End-of-treatment Visite am selben Tag wie die Eintritt in den Rescue-Arm Visite durchgeführt wurde. • Es wurde klargestellt, dass die Studienbehandlung für bis zu 7 aufeinanderfolgende Tage oder bis zu 2 Studienbehandlungsunterbrechungen für insgesamt bis zu 7 Tage unterbrochen werden kann. • Klarstellung der Formulierung in Bezug auf die Berechnung der Stichprobengröße, Entfernung der erwarteten Behandlungsabbruchrate für mit Foscarnet behandelte Probanden. • Klarstellung von Einschränkungen in Bezug auf das erneute Screening von Probanden, die zuvor beim Screening ausgeschlossen wurden. • Beschränkung der Hepatitis-Testanforderungen beim Screening auf Antikörpertests. • GVHD-Bewertungskriterienformulare aus zitierten Publikationen in den Anhängen hinzugefügt. • Letemovir zur Liste der nicht zulässigen Medikamente während der Studie hinzugefügt und Auswaschanweisungen für die Anwendung von Letemovir vor Studieneintritt. <p>Protokoll-Amendment 5 (vom 11. Juli 2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde eine Studienvisite an Tag 4 (+/-1) für Probanden hinzugefügt, die zu Studienbeginn ein Immunsuppressivum mit engem therapeutischem
--	--	---

		<p>Index (d. h. Tacrolimus, Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus) einnehmen, um das Protokoll an eine aktuelle Empfehlung des DMC anzupassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde eine Visite für Probanden hinzugefügt, die zu Studienbeginn kein Immunsuppressivum mit engem therapeutischem Index einnehmen, die die Therapie im Laufe des Behandlungszeitraums (4 Tage nach Beginn des Immunsuppressivums) begannen, und für Probanden im IAT-Arm, die in den Rescue-Arm von wechselten (4 Tage nach Beginn von Maribavir als Rescue-Medikation), um das Protokoll an eine aktuelle Empfehlung des DMC anzupassen. • Aktualisierung der Definition der CMV-Erkrankung, damit sowohl die gewebeinvasive CMV-Erkrankung als auch das CMV-Syndrom im gesamten Protokoll beinhaltet sind. <p>Protokoll-Amendment 5.1, Deutschland, Singapur und die Schweiz (vom 20. August 2018)</p> <p>Der Hauptzweck von Amendment 5.1 bestand darin, die Schweiz in den Geltungsbereich aufzunehmen und die Änderungen zu integrieren, die von Amendment 3 zu Amendment 5 vorgenommen wurden. Amendment 5.1 ersetzte Amendment 3.1 in Singapur und in Deutschland.</p> <p>Protokoll-Amendment 6 (vom 07. Dezember 2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde festgelegt, dass jeder Proband, der nicht innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening auf HIV getestet wurde, während des Screenings von einem lokalen Labor getestet werden muss und vor der Randomisierung ein negatives HIV-Testergebnis vorliegen muss. • Der Komorbiditätsindex für hämatopoetische Stammzelltransplantationen wurde aus den Bewertungen entfernt und der entsprechende Anhang gelöscht, der das Tool beschreibt. Spezifizierte KPS- und Lansky-Skalen wurden als einzige Bewertungsinstrumente zur Bewertung des Komorbiditätsstatus beibehalten. • Reduzierte Mindestauswaschzeit vor der ersten Dosis der Studienbehandlung für Letemovir von 14 Tagen auf 3 Tage. • Für Probanden, die keine CMV-Infektionskontrolle (CMV-Virämie-Clearance) erreichten, wurde ein CMV-DNA-Wert zu Visite 18/Woche 20 (zuvor nur Visit 16/Woche 16) über einem vordefinierten Grenzwert hinzugefügt, um eine CMV-Genotypisierung durchzuführen. • Identifizierung spezifischer datierter SmPC als Referenzsicherheitsinformationen für vom Prüfarzt zugewiesene Behandlungen (IAT) • Die Anforderung doppelter SUE- und Schwangerschaftsberichte an PPD/CRO und Medical
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Monitore wurde entfernt, entsprechende fehlerhafte Kontakte wurden entfernt, der Name des Shire Global Drug Safety Department wurde aktualisiert und einzelne Namen von medizinischen Kontakten bei PPD entfernt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde klargestellt, dass eine Beschwerde über die Produktqualität an eine einzige zentrale E-Mail-Adresse gerichtet werden muss. <p>Protokoll-Amendment 6.1, Deutschland, Singapur und Schweiz (vom 07. Dezember 2018)</p> <p>Der Hauptzweck von Amendment 6.1 bestand darin, die Änderungen von Protokoll-Amendment 6 für Deutschland, Singapur und die Schweiz zu integrieren. Darüber hinaus werden einzelne Namen von medizinischen Kontakten bei PPD entfernt.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliches, persönlich signiertes und datiertes Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an der Studie vor Abschluss jedweder Studienbehandlung. Falls erforderlich muss vor Abschluss jedweder Studienbehandlung ein Elternteil/ beide Elternteile oder ein gesetzlich bevollmächtigter Vertreter die Einwilligungserklärung unterzeichnet haben und die Zustimmung durch den Patienten dokumentiert vorliegen. 2. Der Patient muss eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant, HSCT) oder Organtransplantation (solid organ transplant, SOT) erhalten haben. 3. Der Patient musste eine dokumentierte CMV-Infektion in zwei aufeinanderfolgenden Messungen mit einem Screening-Wert von ≥ 2.730 IU/ ml im Vollblut oder ≥ 910 IU/ ml im Plasma aufweisen, die mindestens einen Tag auseinanderliegen und durch ein lokales oder zentrales Speziallabor mittels qPCR oder einer vergleichbaren quantitativen Bestimmung von CMV-DNA bestimmt wurde. Beide Proben sollten 14 Tage vor der Randomisierung genommen worden sein, wobei die zweite Probennahme innerhalb von fünf Tagen vor Randomisierung erfolgen sollte. Es musste derselbe Probentyp (Vollblut oder Serum) und dasselbe Analyzelabor für beide Proben verwendet werden. 4. Der Patient musste eine aktuelle CMV-Infektion aufweisen, die refraktär gegenüber der zuletzt verabreichten Therapie aus den vier anti-CMV-Therapien ist. Eine refraktäre CMV-Infektion wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>definiert als das Nichterreichen einer Reduktion des CMV-DNA-Spiegels von $> 1 \log_{10}$ im Vollblut oder Plasma nach einer Behandlungsdauer von 14 Tagen oder länger mit Ganciclovir (i.v.), Valganciclovir (oral), Foscarnet (i.v.) oder Cidofovir (i.v.).</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Patienten mit mindestens einer dokumentierten genetischen CMV-Mutation, die mit einer Resistenz gegenüber Ganciclovir/ Valganciclovir, Foscarnet und/ oder Cidofovir assoziiert ist, müssen auch die Definition einer refraktären CMV-Infektion erfüllen b) Hinweis: Der Prüfarzt hatte die Möglichkeit die IAT zu wechseln, auf die der Patient zu Studienbeginn refraktär war <p>5. Der Prüfarzt musste einverstanden sein, den Patienten mit mindestens einer der verfügbaren Anti-CMV-Therapien (Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir) zu behandeln. Hinweis: Die Kombinationstherapie mit Foscarnet und Cidofovir war nicht erlaubt im Rahmen der IAT aufgrund des Risikos einer Nephrotoxizität.</p> <p>6. Der Patient musste zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 12 Jahre alt sein</p> <p>7. Der Patient musste mindestens 35 kg wiegen</p> <p>8. Der Patient musste die folgenden Ergebnisse im Screeninglabor aufweisen (zentrale oder lokale Laboruntersuchungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) $ANC \geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) b) Thrombozytenanzahl $\geq 2.500/\text{mm}^3$ ($25 \times 10^9/\text{l}$) c) Hämoglobin $\geq 8 \text{ g/dl}$ d) Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, bewertet durch die "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD)-Formel für Patienten ≥ 18 Jahre oder Schwartz-Formel für Patienten < 18 Jahre <p>9. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter mussten ein negatives Serum β-humanes Choriongonadotropin (β-HCG) zum Zeitpunkt des Screenings nachweisen. Ein zusätzlicher Urin-Schwangerschaftstest konnte nach den Anforderungen der Institution durchgeführt werden. Sexual aktive, weibliche Patienten im gebärfähigen Alter mussten bereit sein, die Anforderungen des Studienprotokolls zur Empfängnisverhütung zu</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erfüllen. Männliche Patienten mussten einverstanden sein eine akzeptable Methode zur Schwangerschaftsverhütung gemäß Studienprotokoll während der Studienbehandlung und für 90 Tage danach sofern eine Behandlung mit Maribavir, Ganciclovir, Valganciclovir oder Cidofovir erfolgte oder für 180 Tage danach, sofern eine Behandlung mit Foscarnet erfolgte.</p> <p>10. Der Patient musste in der Lage sein, Tabletten zu schlucken oder zerkleinerte Tabletten zu sich zu nehmen und/ oder die Tabletten in Wasser aufgelöst über eine nasogastrische oder orogastrische Sonde zu erhalten</p> <p>11. Der Patient musste die im Studienprotokoll festgelegten Studienverfahren und -beschränken verstehen sowie bereit und fähig sein diese vollständig einzuhalten</p> <p>12. Der Patient musste bereit sein, die erforderlichen Proben (z. B. Biopsie) nach Ermessen des Prüfarztes für die Diagnose einer gewebeinvasiven CMV-Erkrankung zu Studienbeginn zur Verfügung zu stellen</p> <p>13. Der Patient musste eine Lebenserwartung von ≥ 8 Wochen haben</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Vorliegen einer aktuellen CMV-Infektion, die nach bestem Wissen des Prüfarztes aufgrund von unzureichender Adhärenz der vorangegangenen anti-CMV-Therapie refraktär oder resistent ist</p> <p>2. Notwendigkeit zur Therapie mit Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir zur Behandlung einer anderen Erkrankung als CMV zum Zeitpunkt des Studienbeginns (z. B.: Herpes Simplex Virus (HSC) Co-Infektion mit Bedarf zum Einsatz eines dieser Wirkstoffe nach der Randomisierung) oder Bedarf einer gleichzeitigen Anwendung mit Maribavir bei CMV-Infektion. Hinweis: Patienten, die nicht dieselbe antivirale Therapie (Ganciclovir, Valganciclovir oder Foscarnet) für die Studienbehandlung fortsetzten (wenn sie in den IAT-Studienarm randomisiert wurden), mussten die Behandlung vor der ersten Dosis der IAT beendet haben. Wenn der Patient mit Cidofovir behandelt wurde und der Prüfarzt eine andere anti-CMV-Therapie als IAT festlegte, musste der Patient die Behandlung mit Cidofovir mindestens 14 Tage vor der Randomisierung zu Studienvisite 2/ Tag 0 und der ersten Dosis der IAT beendet haben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 3. Behandlung mit Luflunomid, Letermovir oder Artesunate zu Beginn der Studienbehandlung. Hinweis: Patienten, die mit Leflunomid erhielten, mussten die Behandlung mindestens 14 Tage vor Randomisierung zu Studienvisite 2/ Tag 0 und der ersten Dosis der Studienmedikation beendet haben. Patienten, die Letermovir erhielten, mussten die Behandlung mindestens drei Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation beendet haben. Patienten, die Artesunat erhielten, mussten die Behandlung vor der ersten Dosis der Studienmedikation beendet haben. 4. Schweres Erbrechen, Durchfall oder andere schwere Magen-Darm-Erkrankungen innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation, welches die Verabreichung oraler/ enteraler Medikamente ausschließt 5. Bekannte Überempfindlichkeit gegen den aktiven Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil der Studienmedikation 6. Gewebeinvasive CMV-Erkrankung mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS), einschließlich der Netzhaut (z. B. CMV-Retinitis) 7. Serum Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Serum Alanin-Aminotransferase (ALT) > 5 x der Obergrenze des Normalwertes (upper limit of normal, ULN) zum Zeitpunkt des Screenings oder Gesamt-Bilirubin ≥ 3.0 x ULN zum Zeitpunkt des Screenings (Ausnahme bei dokumentiertem Gilbert's Syndrom) durch lokale oder zentrale Laboranalyse. Hinweis: Patienten mit einer anhand von Biopsie bestätigten CMV-Hepatitis wurden nicht von der Studie ausgeschlossen, sofern AST oder ALT > 5 x ULN zum Zeitpunkt des Screenings 8. Positiv getestet auf eine humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion. Patienten mussten einen negativen HIV-Test innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn vorweisen oder mussten, falls nicht verfügbar, durch das lokale Labor während der Screening-Periode getestet werden 9. Erforderliche mechanische Beatmung oder Vasopressoren zur hämodynamischen Unterstützung zum Zeitpunkt der Einschreibung 10. Schwangere oder stillende weibliche Patienten 11. Vorangegangene Behandlung mit Maribavir 12. Behandlung mit einer anderen Prüfindervention mit bekannter anti-CMV-Aktivität vor Beginn der Studienbehandlung oder mit einem Prüfpfiffstoff gegen CMV zu jedwedem Zeitpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Behandlung mit einem nicht zugelassenen Medikament oder einer nicht zugelassenen Methode innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung</p> <p>14. Vorliegen einer aktiven malignen Erkrankung mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs. Patienten, die eine HSCT erhalten haben und einen Rückfall oder eine Progression ihrer malignen Erkrankung erleiden, werden nach Einschätzung des Prüfarztes nicht eingeschlossen</p> <p>15. Unter aktueller Behandlung wegen einer akuten oder chronischen Hepatitis C Virus (HCV)-Infektion</p> <p>16. Klinisch signifikanter medizinischer oder chirurgischer Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigt, die Verabreichung der zugewiesenen Studienbehandlung kontraindiziert oder die Sicherheit oder das Wohlbefinden des Patienten beeinträchtigt</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	94 Studienzentren in Nord Amerika, Europa und Asien/ Pazifik.
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Maribavir</p> <ul style="list-style-type: none"> • 400 mg, oral, zweimal täglich (BID) über 8 Wochen • Es waren keine Dosismodifikationen erlaubt <p>IAT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die IAT wurde nach Randomisierung der Patienten in den IAT-Arm nach Ermessen des Prüfarztes festgelegt unter Auswahl von einer oder zwei der vier verfügbaren anti-CMV-Therapien (Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir). Nach Ermessen des Prüfarztes konnte ein Patient mit der vor Studieneinschluss verwendeten Anti-CMV-Therapie weiter behandelt werden. • Dosis und Dosisintervall wurde nach Ermessen des Prüfarztes nach klinischer Praxis festgelegt. Die Behandlungsdauer betrug 8 Wochen. • Nach einer Behandlungszeit von 3 Wochen konnten die Patienten in den Rescue-Arm zur Behandlung mit Maribavir (400 mg, BID, für 8 Wochen) übergehen, sofern die Eintrittskriterien gemäß Abschnitt 9.1.2 des Studienberichts erfüllt waren • Dosismodifikationen waren nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt • Nach Randomisierung war ein Wechsel zwischen Valganciclovir und Ganciclovir im Behandlungsverlauf erlaubt. Sonstige Änderungen der IAT waren nicht erlaubt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • CMV-Infektionskontrolle zu Woche 8 definiert als CMV-DNA-Konzentration im Plasma bestätigt durch ein zentrales Laborergebnis in zwei konsekutiven, post-Baseline Proben im Abstand von mindestens 5 Tagen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Dieser Endpunkt wurde unabhängig vom Erreichen der 8-wöchigen Behandlungsdauer erhoben ○ Patienten, die eine alternative, nicht in der Studie vorgesehene Anti-CMV Therapie oder Rescue Medikation vor Erreichen von Woche 8 erhalten haben, wurden als Non-Responder klassifiziert <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • CMV-Infektionskontrolle und CMV-Symptomkontrolle zu Woche 8 sowie Aufrechterhaltung des Behandlungseffekts für weitere acht Wochen, d.h. bis Woche 16 des Follow-ups. <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptomkontrolle war definiert als Abklingen oder Verbesserung von gewebeinvasiver CMV-Erkrankung oder CMV-Syndrom bei symptomatischen Patienten zur Baseline oder als weiterhin bestehende Symptombefreiheit von gewebeinvasiver CMV-Erkrankung oder CMV-Syndrom bei asymptomatischen Patienten zur Baseline. ○ Dieser Endpunkt wurde unabhängig vom Erreichen der 8-wöchigen Behandlungsdauer erhoben ○ Patienten, die eine alternative, nicht in der Studie vorgesehene anti-CMV Therapie oder Notfallmedikation vor Erreichen von Woche 16 erhalten haben, wurden als Non-Responder klassifiziert <p>Für die weiteren sekundären Endpunkte wurden Patienten, die eine alternative, nicht in der Studie vorgesehene anti-CMV Therapie oder Notfallmedikation vor Erreichen des jeweiligen bedeutsamen Zeitpunktes erhalten haben, als Non-Responder klassifiziert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufrechterhaltung der CMV-Infektionskontrolle und -Symptomkontrolle nach 8-wöchiger Behandlungsdauer bis zu Woche 12, 16 und 20 des Follow-ups

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte CMV-Infektionskontrolle nach 8-wöchiger Behandlungsdauer bis zu Woche 12, 16 und 20 des Follow-ups • Bestätigte CMV-Infektionskontrolle und -Symptomkontrolle nach 8-wöchiger Behandlungsdauer bis zu Woche 12, 16 und 20 des Follow-ups <p>Die weiteren Endpunkte zum Wiederauftreten der CMV-Infektion wurden nach Bestätigung der CMV-Infektion, mit allen CMV-DNA-Methoden bewertet, unabhängig von der Verabreichung alternativer Therapien oder Rescue Medikation. Wiederauftreten der CMV-Infektion ist definiert als CMV-DNA-Konzentration im Plasma und bewertet durch ein spezialisiertes Zentrallabor in zwei konsekutiven Proben im Abstand von mindestens fünf Tagen nach Bestätigung der CMV-Infektionskontrolle.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederauftreten der CMV-Infektion, während der 8-wöchigen Behandlungsdauer • Wiederauftreten der CMV-Infektion nach Studiendauer bis zum Ende des Follow-ups in Woche 20 • Wiederauftreten der CMV-Infektion zwischen Baseline und Ende des Follow-ups in Woche 20 • Wiederauftreten der CMV-Infektion, während der 8-wöchigen Behandlungsdauer, bei Patienten die Maribavir 8 Wochen verabreicht bekommen haben • Wiederauftreten der CMV-Infektion, während der 20-wöchigen Studiendauer, bei Patienten die Maribavir 8 Wochen verabreicht bekommen haben • Wiederauftreten der CMV-Infektion unter einer Behandlung mit Maribavir bis zu Woche 8 • Wiederauftreten der CMV-Infektion ohne Behandlung mit Maribavir, während des 12-wöchigen Follow-ups <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • CMV-Resistenz für Maribavir zur Baseline • Post-Baseline CMV-Resistenz zu Maribavir bis Woche 20 • Mortalität von Einschluss bis Studienende (ca. 44 Monate) • Zeit bis Mortalität von Einschluss bis zum letzten SAE Follow-up (ca. 28 Wochen) • CMV-Infektionskontrolle in Woche 8 nach Einleitung der Maribavir-Notfallmedikation • CMV-Infektionskontrolle in Woche 8 sowie Aufrechterhaltung der CMV-Infektionskontrolle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Symptomkontrolle der CMV-Infektion bis zu Woche 16</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieassoziierte UEs und schwere therapieassoziierte UEs während der 8-wöchigen Behandlungsdauer • Konzentration (C_{min}) von Maribavir vor Administration in Woche 1, 4 und 8 • Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über das 12-Stunden Dosierungsintervall von Maribavir in erwachsenen Studienteilnehmern in Woche 1, 4 und 8 (jeweils vor der morgendlichen Administration sowie 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 Stunden später (Woche 1) und 2-4 Stunden später (Woche 8)) • Maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Maribavir in erwachsenen Studienteilnehmern in Woche 1 (jeweils vor der morgendlichen Administration sowie 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 Stunden später) • Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) von Maribavir in erwachsenen Studienteilnehmern in Woche 1 (jeweils vor der morgendlichen Administration sowie 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 Stunden später) • Orale Clearance (CL/F) von Maribavir in erwachsenen Studienteilnehmern in Woche 1 (jeweils vor der morgendlichen Administration sowie 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 Stunden später) • Volumen der Verteilung von Maribavir in erwachsenen Studienteilnehmern in Woche 1 (jeweils vor der morgendlichen Administration sowie 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 Stunden später)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Protokoll-Amendment 1 (08. Juli 2016) Aufnahme der Bewertung von „invasiven bakteriellen und Fungus-Infektionen“ in die Liste der Sicherheitsendpunkte, da es sich um ein AESI in der Studienpopulation handelt.</p> <p>Protokoll-Amendment 3 (01. März 2017) Modifizierte primäre, wichtige sekundäre (key secondary) und sekundäre Ziele und entsprechende Endpunkte, um Probanden als Responder zu erfassen, die die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen hatten und die Kriterien einer bestätigten CMV-Infektionskontrolle (CMV-Viremia Clearance) in der primären Wirksamkeitsanalyse erfüllten.</p> <p>Protokoll-Amendment 5 (11. Juli 2018) Aktualisierung der Definition der CMV-Erkrankung, damit sowohl die gewebeinvasive CMV-Erkrankung als</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		auch das CMV-Syndrom im gesamten Protokoll beinhaltet sind
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es war der Einschluss und die Randomisierung von insgesamt 351 Patienten (234 Patienten im Maribavir-Arm und 117 Patienten im IAT-Arm) vorgesehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf den Ergebnissen der Phase 2 Studie 202 wurde für die Fallzahlbestimmung angenommen, dass bei mindestens 60 % der Patienten, die mit Maribavir behandelt werden, eine nicht-detektierbare Konzentration an CMV-DNA im Plasma zu Studienvisite 9/ Woche 7 und Studienvisite 10/ Woche 8 erreicht wird. Für den Kontrollarm wurde angenommen, dass bei 40 % der Patienten eine nicht-detektierbare Konzentration an CMV-DNA im Plasma zu Studienvisite 9/ Woche 7 und Studienvisite 10/ Woche 8 erreicht wird. Ein Behandlungsunterschied von 20 % zwischen den Studienarmen wurde als klinisch bedeutsamer Unterschied angesehen. • Basierend auf der 2:1 Randomisierung kann mit 315 Patienten insgesamt (210 Patienten im Maribavir-Arm und 105 Patienten im IAT-Arm) mittels zweiseitigem Hypothesentest und Signifikanzlevel von $\alpha = 0,05$ eine Teststärke von 90 % erreicht werden. • Die Fallzahlbestimmung erfolgte anhand zwei-armigem Kontinuität-korrigierten Chi-Quadrat-Test mit gleichen Anteilen mittels nQuery Advisor 7.0 unter Berücksichtigung einer Abbruchrate von 10 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen</p> <p>Es waren keine formalen Zwischenanalysen geplant.</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch</p> <p>Es liegen keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch vor.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung der Patienten auf die Studienarme erfolgte mittels Randomisierung anhand eines computergenerierten Randomisierungsplans (interactive response technology, IRT)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Randomisierungsverhältnis: 2:1 (Maribavir: IAT)</p> <p>Stratifizierungsfaktoren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Transplantationstyp (HSCT oder SOT) 2. Drei CMV-DNA-Konzentrationsgruppen anhand der letzten Bestimmung der CMV-DNA-

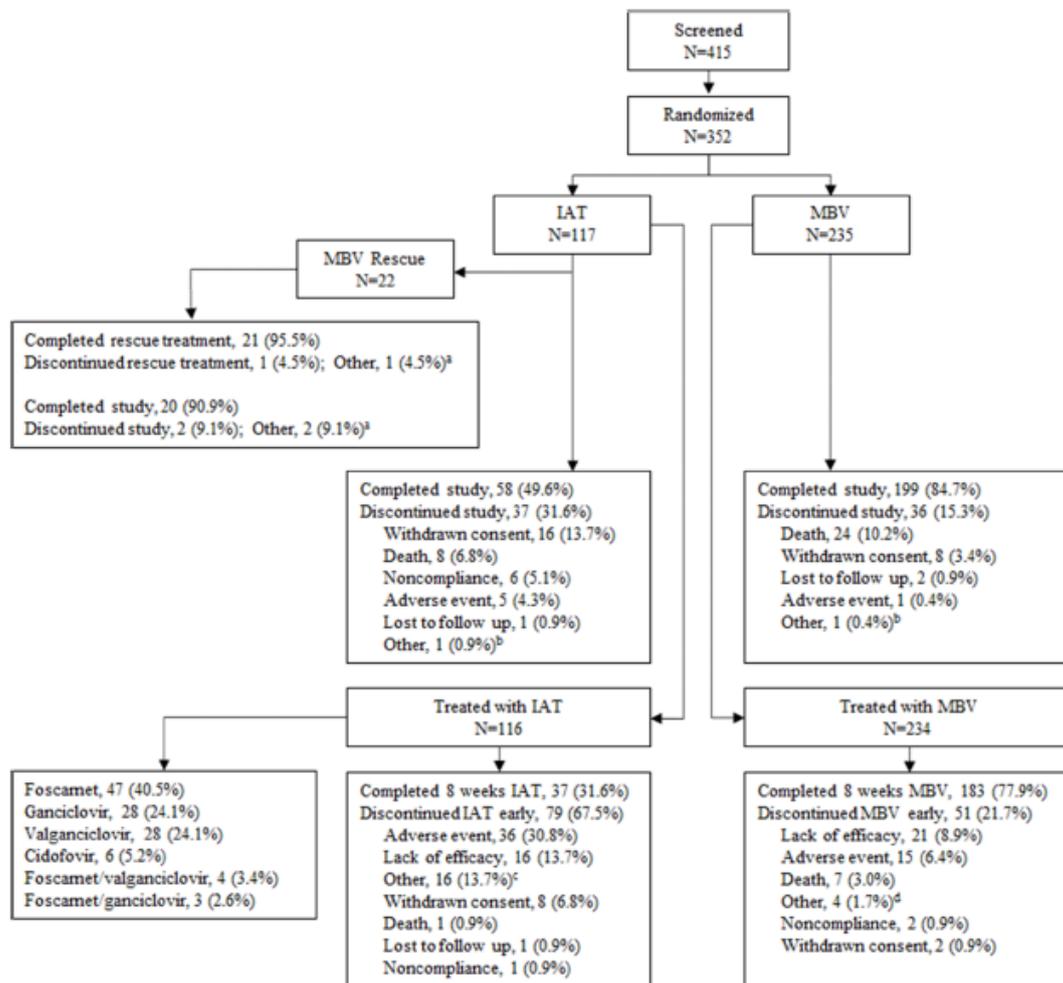
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Konzentration im Vollblut oder Plasma in einem lokalen oder zentralen Speziallabor mittels qPCR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohe Viruslast mit CMV-DNA-Konzentration ≥ 273.000 IE/ ml im Vollblut oder ≥ 91.000 IE/ml im Plasma • Mittlere Viruslast mit CMV-DNA-Konzentration ≥ 27.300 IE/ ml und < 273.000 IE/ ml im Vollblut oder ≥ 9.100 IE/ml und < 91.000 IE/ ml im Plasma • Geringe Viruslast mit < 27.300 IE/ml und ≥ 2.730 IE/ml im Vollblut oder < 9.100 IE/ml und ≥ 910 IE/ ml im Plasma
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert anhand eines Randomisierungsplans mittels IRT.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Der Randomisierungsplan wurde mittels IRT erstellt.
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) Nicht verblindet</p> <p>b) Nicht verblindet</p> <p>c) Nicht verblindet</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	<p>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</p>	<p>CMV-Infektionskontrolle nach 8-wöchiger Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der CMV-Infektionskontrolle besteht aus einem Vergleich der Anteile an Respondern zwischen dem Maribavir- und dem IAT-Arm durch einen Cochran-Mantel-Haenszel-gewichteten Durchschnitt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Das 95%-Konfidenzintervall wird mittels Normalverteilung geschätzt • Folgende Populationen werden betrachtet: Randomisierte Population, Per-Protocol Population, modifizierte randomisierte Population <p>CMV-Infektionskontrolle und Symptomkontrolle nach 8-wöchiger Behandlungsdauer sowie Aufrechterhaltung des Behandlungseffekts für weitere acht Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse besteht aus einem Vergleich der Anteile an Respondern zwischen dem Maribavir- und dem IAT-Arm durch einen Cochran-Mantel-Haenszel-gewichteten Durchschnitt • Das 95%-Konfidenzintervall wird mittels Normalverteilung geschätzt • Folgende Populationen werden betrachtet: Randomisierte Population, Per-Protocol Population, modifizierte randomisierte Population <p>Aufrechterhaltung der CMV-Infektionskontrolle und Symptomkontrolle der CMV-Infektion nach 8-wöchiger Behandlungsdauer bis zu Woche 12 und 20 des Follow-ups, Bestätigte CMV-Infektionskontrolle nach 8-wöchiger Behandlungsdauer, Bestätigte CMV-Infektionskontrolle und Symptomkontrolle der CMV-Infektion nach 8-wöchiger Behandlungsdauer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse erfolgte analog zum primären Endpunkt • Folgende Populationen werden betrachtet: Randomisierte Population, Per-Protocol Population
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Analysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transplantationstyp (SOT, HSCT, Nierentransplantation) • CMV-DNA Viruslast (hoch, mittel, niedrig) • Symptomstatus (symptomatisch oder asymptomatisch) zu Baseline gemäß Beurteilung durch EAC • CMV-Mutation resistent gegen Ganciclovir/ Foscarnet/ Cidofovir gemäß zentraler Laboranalyse (ja, nein) • Altersgruppen <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥18 to <45 Jahre ○ ≥45 bis <65 Jahre

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ 0 bis ≥ 65 Jahre • Eingeschriebene Region (Nord Amerika, Europa, Asien) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Vorgegangene Anti-Lymphozyten Verwendung (ja, nein) • Maribavir gegenüber individuellem IAT-Typ, falls Fallzahl ausreichend
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Gesamt</p> <ul style="list-style-type: none"> a) n = 352 b) n = 350 c) n = 352 <p>Maribavir</p> <ul style="list-style-type: none"> a) n = 235 b) n = 234 c) n = 235 <p>IAT</p> <ul style="list-style-type: none"> a) n = 117 b) n = 116 c) n = 117
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Maribavir (n = 235)</p> <p><i>Keine Studienbehandlung erhalten (n = 1)</i></p> <p><u>Studienabbruch (n = 36)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod (n = 24) • Widerruf der Einverständniserklärung (n = 8) • Lost to follow up (n = 2) • UE (n = 1) • Andere Gründe (n = 1) <p>IAT (n = 117)</p> <p><i>Keine Studienbehandlung erhalten (n = 1)</i></p> <p><u>Studienabbruch (n = 37)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständniserklärung (n = 16) • Tod (n = 8) • Non-Compliance (n = 6) • UE (n = 5) • Lost to follow up (n = 1) • Andere Gründe (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	Einschluss des 1. Patienten: 22. Dezember 2016

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienabschluss des letzten Patienten: 17 August 2020 Screeningphase: 2 Wochen Behandlungsphase: 8 Wochen Follow-up Phase: 12 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete, nachdem der letzte Patient die Follow-up Phase abgeschlossen hatte.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



CMV=cytomegalovirus; IAT=investigator-assigned anti-CMV treatment; MBV=maribavir; PI=principal investigator

All percentages are based on the number of randomized subjects

^a One subject discontinued rescue treatment and the study due to sponsor decision. One subject discontinued the study due to hospitalization in a different city (unable to complete follow-up visits).

^b Other reasons for study discontinuation included PI discretion to discontinue 1 subject before dosing with maribavir and no efficacy with IAT for a subject who was not eligible for rescue therapy.

^c Other reasons for treatment discontinuation in the IAT group fell into the general categories of low viral load/CMV clearance (with concern of toxicity with continued administration of IAT) (9 subjects), subject safety (3 subjects), subject/PI request (2 subjects), no efficacy and subject ineligible for rescue therapy (1 subject), and peripherally inserted central catheter issues (1 subject).

^d Other reasons for treatment discontinuation in the maribavir group included PI decision to switch to letermovir (1 subject), CMV detected in subject's cerebrospinal fluid (1 subject), nothing-by-mouth status with mental status change with risk for aspiration (1 subject), and disease progression (1 subject).

Abbildung 4-34: Studie SHP620-303, Flow-Chart gemäß CONSORT

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHP620-303

Studie: SHP620-303

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der Studie SHP620-303	SP
Klinischer Studienbericht der Studie SHP620-303	CSR
SHP620-303 Zusatzanalysendokument, Tabellen	HTA1
SHP620-303 Zusatzanalysendokument, Kaplan-Meier-Plots	HTA2

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen der in der Studie evaluierten Wirkstoffe, war eine Verblindung der Gruppenzugehörigkeit nicht möglich.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsform der in der Studie evaluierten Wirkstoffe, war eine Verblindung nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsform der in der Studie evaluierten Wirkstoffe, war eine Verblindung nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie folgte den höchsten Kriterien der evidenzbasierten Medizin, sodass

ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgeschlossen werden kann.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Endpunkterheber waren nicht verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt stellt ein objektives, nicht interpretierbares Ereignis dar, sodass eine Verzerrung auszuschließen ist.

Endpunkt: CMV-Infektionskontrolle**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Proben wurden in zentral in Laboren analysiert, die Endpunkterheber waren über die Studien-
armzugehörigkeit nicht informiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird über einen objektiv messbaren Parameter erhoben, sodass eine Verzerrung
auszuschließen ist.

Endpunkt: CMV-Symptomkontrolle**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkterheber waren nur teilweise verblindet (Labor ja, Studienarzt nein)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt stellt nur teilweise ein objektives, nicht interpretierbares Ereignis dar, sodass eine Verzerrung über die Symptomerhebung nicht auszuschließen ist.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Endpunkterheber waren nicht verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der sehr früh eingetretenen geringen Rücklaufquote von unter 70% und da eine zufällige Verteilung der Ausfallgründe nicht gesichert ist, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: SF-36v2**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Endpunkterheber waren nicht verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der sehr früh eingetretenen geringen Rücklaufquote von unter 70% und da eine zufällige Verteilung der Ausfallgründe nicht gesichert ist, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Endpunkterheber waren nicht verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird über eine objektive und standardisierte Methodik erhoben, sodass eine Verzerrung des Endpunktes auszuschließen ist.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
