

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Maribavir

Datum der Veröffentlichung: 1. März 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Hintergrund	6
1 Fragestellung	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte.....	14
2.3.1 Mortalität.....	14
2.3.2 Morbidität.....	15
2.3.3 Lebensqualität	19
2.3.4 Sicherheit	20
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	22
2.4 Statistische Methoden.....	22
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	25
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	27
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	27
3.2 Mortalität.....	33
3.3 Morbidität.....	34
3.4 Lebensqualität	37
3.5 Sicherheit	37
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	41
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Maribavir	41
4.2 Design und Methodik der Studie	41
4.3 Mortalität.....	43
4.4 Morbidität.....	43
4.5 Lebensqualität	45
4.6 Sicherheit	45
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	48
Referenzen	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie SHP620-303	9
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie SHP620-303.....	12
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in Studie SHP620-303	12
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie SHP620-303.....	14
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie SHP620-303	22
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie SHP620-303	25
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie SHP620-303	25
Tabelle 9: Allgemeine Angaben der Studie SHP620-303.....	27
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline der Studie SHP620-303.....	28
Tabelle 11: Resistenzsituation zu Baseline in der Studie SHP620-303.....	31
Tabelle 12: Begleitmedikation nach Substanzklassen für den Auswertungszeitraum „unter Behandlung“ (eingenommen von ≥ 25 % der Personen in einem Studienarm) in der Studie SHP620-303.....	32
Tabelle 13: Gesamtmortalität in der Studie SHP620-303 (Datenschnitt: 14.11.2020).....	33
Tabelle 14: Infektionskontrolle in der Studie SHP620-303 (Datenschnitt: 14.11.2020).....	34
Tabelle 15: Symptomkontrolle (ergänzend dargestellt) in der Studie SHP620-303 (Datenschnitt: 14.11.2020)	35
Tabelle 16: Neu auftretende CMV-Erkrankung: Gewebeinvasive CMV-Erkrankung und CMV-Syndrom (ergänzend dargestellt) in der Studie SHP620-303 (Datenschnitt: 14.11.2020)	35
Tabelle 17: Transplantat-Endpunkte in der Studie SHP620-303 (Datenschnitt: 14.11.2020)	36
Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen in der Studie SHP620-303 während des gesamten Auswertungszeitraums; Sicherheitspopulation.....	37
Tabelle 19: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie SHP620-303 während des gesamten Auswertungszeitraums; Sicherheitspopulation	38
Tabelle 20: SUE, die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie SHP620-303 für den gesamten Auswertungszeitraum; Sicherheitspopulation	39
Tabelle 21: UE von besonderem Interesse in der Studie SHP620-303 für den gesamten Auswertungszeitraum; Sicherheitspopulation.....	40
Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie SHP620-303	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zur Gesamtmortalität der ITT-Population der Studie SHP620-303 zum Datenschnitt 14.11.2020	33
--	----

Abkürzungsverzeichnis

AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
CMV	Cytomegalievirus
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EAC	Endpoint Adjudication Committee
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-versus-Host-Erkrankung
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IAT	Ärztlich festgelegte Therapie (Investigator Assigned Treatment)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
NIH	National Institutes of Health
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SF-36	Short Form 36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOT	Solide Organtransplantation
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
ZNS	Zentrales Nervensystem

Hintergrund

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

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Maribavir in seiner Sitzung am 21. Februar 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 29. November 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. März 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Maribavir (Livtency®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen [15]:

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.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 400 mg (2 Tabletten mit je 200 mg) zweimal täglich, d. h. eine Tagesdosis von 800 mg für 8 Wochen. Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als rele- vant für die Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
SHP620-303 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basiert.

Zur Nutzenbewertung für Maribavir herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Maribavir [12,14]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie SHP620-303 [9,10,11]
- Publikationen zum Wirkstoff [1]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Maribavir basieren auf der Zulassungsstudie SHP620-303. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie SHP620-303

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>SHP620-303 ist eine multizentrische, unverblindete, randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Maribavir im Vergleich zu einer vom Prüfpersonal zugewiesenen Anti-CMV-Therapie (Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir) bei Patientinnen und Patienten mit einer refraktären CMV-Infektion (mit oder ohne Resistenz) nach einer SOT oder HSCT. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach „Transplantationstyp“ (HSCT vs. SOT) und „Baseline-CMV-DNA-Konzentration“.</p> <p>Die Studie unterteilt sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (bis zu 2 Wochen) • Behandlungsperiode (8 Wochen) • Follow-up (12 Wochen) <p>Patientinnen und Patienten im Kontrollarm hatten die Möglichkeit nach 3 Behandlungswochen, wenn a priori definierte Kriterien¹⁾ eines Nichtansprechens erfüllt wurden, in den Maribavir-Rescue-Arm zu wechseln, wo sie für bis zu 8 Wochen behandelt wurden²⁾.</p> <p>Die Studie ist beendet. Es liegt der finale Studienbericht vom 10.02.2021 sowie ein Erratum vom 13.04.2021 vor.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmende müssen HSCT oder SOT erhalten haben. • Studienteilnehmende mussten eine dokumentierte CMV-Infektion in 2 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 5 Tagen vor Randomisierung erfolgen sollte. Es musste derselbe Probentyp (Vollblut oder Serum) und dasselbe Analyselabor für beide Proben verwendet werden. • Studienteilnehmende mussten eine aktuelle CMV-Infektion aufweisen, die refraktär gegenüber der zuletzt verabreichten Therapie aus den 4 Anti-CMV-Therapien ist. Eine refraktäre CMV-Infektion wurde 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.). Personen 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. • Das Prüfpersonal musste gewillt sein, die Patientin bzw. 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 im Rahmen der IAT aufgrund des Risikos einer Nephrotoxizität nicht erlaubt.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmende mussten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 12 Jahre alt sein. • Studienteilnehmende mussten die folgenden Ergebnisse im Screening-Labor aufweisen (zentrale oder lokale Laboruntersuchungen): <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) ○ Thrombozytenzahl $\geq 25.000/\text{mm}^3$ ($25 \times 10^9/\text{l}$) ○ Hämoglobin $\geq 8 \text{ g/dl}$ ○ Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, bewertet durch die “Modification of Diet in Renal Disease“-Formel für Studienteilnehmende ≥ 18 Jahre oder Schwartz-Formel für Studienteilnehmende < 18 Jahre. • Studienteilnehmende mussten eine Lebenserwartung von ≥ 8 Wochen haben. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer aktuellen CMV-Infektion, die nach bestem Wissen des Prüfpersonals aufgrund von unzureichender Adhärenz der vorangegangenen Anti-CMV-Therapie refraktär oder resistent ist. • Notwendigkeit zur Therapie mit Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir zur Behandlung einer anderen Erkrankung als CMV zum Zeitpunkt des Studienbeginns oder Bedarf einer gleichzeitigen Anwendung mit Maribavir bei CMV-Infektion. • Behandlung mit Leflunomid, Letermovir oder Artesunat zu Beginn der Studienbehandlung. • 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. • Gewebeinvasive CMV-Erkrankung mit ZNS-Beteiligung, einschließlich der Retina (z. B. CMV-Retinitis). • Serum-AST oder Serum-ALT $> 5 \times \text{ULN}$ oder Gesamt-Bilirubin $\geq 3,0 \times \text{ULN}$ zum Zeitpunkt des Screenings (Ausnahme bei dokumentiertem Gilbert-Syndrom) durch lokale oder zentrale Laboranalyse.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten; Datenschnitte	<p>Gescreent gesamt: N = 415 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 352 Intervention (Maribavir): N = 235 Kontrolle (IAT): N = 117</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienzentren 94 Studienzentren in 12 Ländern: USA (34), Frankreich (19), Belgien (9), Spanien (8), Deutschland (6), Australien (5), Vereinigtes Königreich (5), Kanada (4), Kroatien (1), Dänemark (1), Italien (1), Singapur (1).</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person eingeschlossen: 22.12.2016 • Letzte Person abgeschlossen: 17.08.2020 • Datenschnitt (laut EPAR): 14.11.2020

Charakteristikum	Beschreibung
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt CMV-Infektionskontrolle zu Woche 8.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • CMV-Infektionskontrolle u. -Symptomkontrolle zu Woche 8 sowie Aufrechterhalten des Behandlungseffekts für weitere 8 Wochen, d. h. bis Woche 16 des Follow-up. • Bestätigte CMV-Infektionskontrolle nach 8-wöchiger Behandlungsdauer. • Bestätigte CMV-Infektionskontrolle u. -Symptomkontrolle nach 8-wöchiger Behandlungsdauer sowie Aufrechterhalten des Behandlungseffekts bis zu Woche 12, 16 und 20. • Aufrechterhalten der CMV-Infektionskontrolle u. -Symptomkontrolle am Ende von Woche 8 sowie bis zu Woche 12 und 20, unabhängig von einem Behandlungsabbruch. • Wiederauftreten der CMV-Infektion. • CMV-Resistenz für Maribavir. • Gesamtmortalität. • Maribavir-Rescue-Arm: <ul style="list-style-type: none"> ○ CMV-Infektionskontrolle am Ende von Woche 8 nach Einleiten der Maribavir-Notfallmedikation. ○ CMV-Infektionskontrolle u. -Symptomkontrolle am Ende von Woche 8 nach Einleiten der Maribavir-Notfallmedikation sowie Aufrechterhalten des Behandlungseffekts bis zu Woche 16. <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der CMV-Last von Baseline zu jeder Studienwoche. • Zeit bis zu erster CMV-Infektionskontrolle. • Zeit von erster CMV-Infektionskontrolle bis zum Wiederauftreten der CMV-Infektion. • Transplantat-Endpunkte (akute Abstoßung, Transplantatverlust, GVHD bei HSCT). • Zeit bis Transplantat-Ereignis für jeden Transplantationstyp. • Spezifisches T-Zell-Ansprechen auf CMV. • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit EQ-5D-5L und SF-36). • Nutzen von Gesundheitsressourcen während und nach Studienbehandlung. • Sicherheitsendpunkte (Therapieassoziierte UE, schwerwiegende therapieassoziierte UE, UE, SUE). <p>Post hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufrechterhalten der CMV-Infektionskontrolle zu Woche 12, 16 und 20, unabhängig von einem Behandlungsabbruch. • CMV-Symptomkontrolle zu Woche 8 sowie Aufrechterhalten der CMV-Symptomkontrolle zu Woche 12, 16 und 20, unabhängig von einem Behandlungsabbruch.

- ¹⁾ Eines der folgenden Kriterien sollte erfüllt sein, um in den Maribavir-Rescue-Arm aufgenommen zu werden:
- Erhöhtes CMV-Virämie-Level um $\geq 1 \log_{10}$ im Vergleich zu Baseline.
 - Bei Vorliegen einer gewebeinvasiven CMV-Erkrankung für mindestens 3 Wochen: CMV-DNA ist um $< 1 \log_{10}$ gesunken im Vergleich zu Baseline und bei symptomatisch erkrankten Personen hat sich die Symptomatik nicht verbessert oder verschlechtert bzw. bei initial asymptomatisch erkrankten Personen hat sich eine gewebeinvasive CMV-Erkrankung gebildet.
 - Keine Infektionskontrolle und Intoleranz gegenüber IAT (angezeigt durch akuten Anstieg des Serumkreatinins, hämorrhagische Zystitis oder Neutropenie).
- ²⁾ Der Maribavir-Rescue-Arm wird in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CMV: Cytomegalievirus; EPAR: European Public Assessment Report; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; GVHD: Graft-versus-Host-Erkrankung; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; qPCR: quantitative Polymerase-Kettenreaktion; SF-36: Short Form 36; SOT: Solide Organtransplantation; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Protokolländerungen

Es wurden 6 Änderungen des Originalprotokolls vom 25.04.2016 sowie 4 länderspezifische Änderungen vorgenommen. Zum Zeitpunkt des Einschlusses der ersten Person am 22.12.2016 war das zweite Amendment vom 01.12.2016 gültig. Die länderspezifischen Protokolländerungen (Amendment 2.1, 3.1, 5.1, 6.1) wurden als unwesentlich für die Nutzenbewertung eingeschätzt.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie SHP620-303

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 3 vom 01.03.2017 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	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.
Amendment 4 vom 26.03.2018	<ul style="list-style-type: none"> Definition von „refraktär“ geändert: Ein unzureichendes Therapieansprechen war nun nicht mehr auf die Kombinationstherapie der Wirkstoffe (Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir), sondern lediglich auf die Monotherapie möglich. Die Definition bezieht sich fortan zudem ausschließlich auf die aktuelle CMV-Infektion und den zuletzt verabreichten Anti-CMV-Wirkstoff. (Die Definition von „resistent“, die auf der Definition von „refraktär“ aufbaut, wurde entsprechend angepasst. Die Einschlusskriterien wurden ebenfalls entsprechend angepasst.) Änderung des Erfassungszeitraums für UE, sodass nur SUE und UE, die im Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen, nach der letzten Dosis bis Studienende (Woche 20) erhoben werden. Alle anderen UE werden nach der letzten Dosis für 30 weitere Tage erhoben.
Amendment 5 vom 11.07.2018	Die Kriterien zum Berichten von CMV-Infektionen als UE oder SUE wurden geändert. Eine Verschlechterung, die nicht die Kriterien für ein SUE erfüllt, wird jetzt als UE berichtet (vorher vom Prüfpersonal zu bestimmen). Eine Verschlechterung zu einem CMV-Syndrom wird als SUE berichtet (vorher als UE und bei Erfüllen von Kriterien der besonderen Schwere als SUE).
Amendment 6 vom 07.12.2018	Keine wesentlichen Änderungen.

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; k. A.: keine Angabe; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in Studie SHP620-303

Intervention	Kontrolle
Maribavir <ul style="list-style-type: none"> 400 mg zweimal täglich oral. Dauer: 8 Wochen. Alle 12 Stunden (Mindestabstand 8 Stunden) 400 mg. Unterbrechung der Medikation: Die Therapie kann für maximal 7 aufeinanderfolgende Tage oder bis zu zweimal für insgesamt bis zu 7 Tage unterbrochen werden. Keine Dosisanpassungen erlaubt. 	IAT (Ärztlich festgelegte Therapie) <ul style="list-style-type: none"> Auswahl eines oder 2 der folgenden Arzneimittel: <ul style="list-style-type: none"> Ganciclovir (i. v.) Valganciclovir (oral) Foscarnet (i. v.) Cidofovir (i. v.) Kombination von Foscarnet und Cidofovir nicht erlaubt. Dauer: 8 Wochen Bei Randomisierung kann die aktuelle Therapie fortgeführt oder gewechselt werden; bei 2 aktuellen Therapien kann auch nur eine fortgeführt werden.

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> Bei einer CMV-Infektion mit ZNS-Beteiligung oder bei Gabe von einer der nicht erlaubten Begleitmedikationen sollte die Studienmedikation abgebrochen werden. 	<ul style="list-style-type: none"> Therapiewechsel oder Hinzunahme von Therapien nach Randomisierung sind nicht erlaubt (Ausnahme: Wechsel zwischen Ganciclovir und Valganciclovir). Dosis und Dosisregime sind vom Prüfpersonal, basierend auf klinischer Praxis, festzulegen. Dosisanpassungen sind erlaubt. Unterbrechung der Medikation: Die Therapie kann für maximal 7 aufeinanderfolgende Tage oder bis zu zweimal für insgesamt bis zu 7 Tage unterbrochen werden. Abbruch der Kontrollmedikation nach ärztlicher Einschätzung oder bei unzureichendem Ansprechen und/oder Unverträglichkeit. Nach mindestens 3-wöchiger Behandlung konnten Studienteilnehmende in den Maribavir-Rescue-Arm wechseln, sofern sie eins von drei Kriterien¹⁾ zum Nichtansprechen erfüllen. Die Behandlung erfolgt hier wie im Interventionsarm (400 mg BID oral für 8 Wochen).
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <p>In beiden Studienarmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anti-CMV-Prüfwerkstoffe, einschließlich CMV-Impfstoffe zu jeglichem Zeitpunkt der Studie. Infusion von T-Zellen spezifisch für CMV oder regulatorische T-Zellen für die Kontrolle von Transplantatverträglichkeit. <p>Im Maribavir-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> CYP3A-Induktoren: Avasimib, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampin, Rifabutin, Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>). Pflanzliche Arzneimittel mit bekannten Toxizitäten oder Arzneimittelwechselwirkungen (z. B. Ginkgo Biloba oder Piper methysticum (Kava)). Systemische Anti-CMV-Therapien: Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir, Leflunomid, Artesunat, Letermovir. <p>Im IAT-Arm: Systemische Anti-CMV-Therapien: Leflunomid, Artesunat, Letermovir.</p> <p>Erlaubte Begleitmedikation²⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> Systemisches Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir. Prophylaktisches Antibiotikum oder Antimykotikum. Tacrolimus unter besonderer Beobachtung. 	

¹⁾ Eines der folgenden Kriterien sollte erfüllt sein, um in den Maribavir-Rescue-Arm aufgenommen zu werden:

- Erhöhtes CMV-Virämie-Level um $\geq 1 \log_{10}$ im Vergleich zu Baseline.
- Bei Vorliegen einer gewebeinvasiven CMV-Erkrankung für mindestens 3 Wochen: CMV-DNA ist um $< 1 \log_{10}$ gesunken im Vergleich zu Baseline und bei symptomatisch erkrankten Personen hat sich die Symptomatik nicht verbessert oder verschlechtert bzw. bei initial asymptomatisch erkrankten Personen hat sich eine gewebeinvasive CMV-Erkrankung gebildet.
- Keine Infektionskontrolle und Intoleranz gegenüber IAT (angezeigt durch akuten Anstieg des Serumkreatinins, hämorrhagische Zystitis oder Neutropenie).

²⁾ Bei Nichterreichen einer Infektionskontrolle oder einem Wiederauftreten der CMV-Infektion, können weitere Wirkstoffe in der Follow-up-Phase verabreicht werden.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; CMV: Cytomegalievirus; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; ZNS: Zentrales Nervensystem.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie SHP620-303

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtmortalität	Mortalität	Ja	Ja
Infektionskontrolle ¹⁾	Morbidität	Ja	Ja
Symptomkontrolle		Ja	Ergänzend
Transplantat-Endpunkte ²⁾		Ja	Ja
EQ-5D-VAS ³⁾		Ja	Ja
SF-36 ³⁾	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt (zu Woche 8).

²⁾ Der pU hat diesen Endpunkt der Endpunktkategorie „Sicherheit“ zugeordnet. Für die Nutzenbewertung erfolgt die Zuordnung zur Endpunktkategorie „Morbidität“.

³⁾ Die Ergebnisse werden aufgrund unzureichender Rücklaufquoten nicht dargestellt (siehe Kapitel 3.3. und 3.4).

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short Form 36.

2.3.1 Mortalität

Gesamtmortalität

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

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

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Infektionskontrolle

Der Endpunkt „Infektionskontrolle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Infektionskontrolle am Ende von Woche 8 ist der primäre Endpunkt der Studie SHP620-303 und ist definiert als eine CMV-DNA-Konzentration von < 137 IU/ml (untere Quantifizierungsgrenze) im Blutplasma, bestätigt mit dem COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test in 2 aufeinanderfolgenden Proben nach Baseline, die mindestens 5 Tage auseinander liegen. Der Test wurde in einem spezialisierten Zentrallabor durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten wurden binär als Responder bzw. Non-Responder kategorisiert. Als Responder galt, wer genau zu Woche 8 eine Infektionskontrolle erreicht hat.

Neben dieser Analyse am Ende von Woche 8 wurde das Aufrechterhalten der Infektionskontrolle zu Woche 12, 16 und 20 als Teil des kombinierten Endpunkts aus Infektions- und Symptomkontrolle wie oben beschrieben betrachtet. Die getrennte Auswertung des kombinierten Endpunkts erfolgte ab Woche 12 post hoc. Das Ansprechen wird als Aufrechterhalten angesehen, sofern nach einer Infektionskontrolle keine 2 aufeinanderfolgenden CMV-DNA-Messwerte zu Woche 12, 16 und 20 > 137 IU/ml liegen.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Es wird davon ausgegangen, dass Responder für diesen Endpunkt nur einmal gezählt werden, da das Vorliegen einer Infektionskontrolle exakt zu Woche 8, 12, 16 und 20 notwendig ist.

Patientenrelevanz und Validität

Es handelt sich bei dem Endpunkt um einen Laborparameter, welcher nicht die Symptomatik der Patientin bzw. des Patienten abbildet und somit nicht unmittelbar patientenrelevant ist. Eine antivirale Therapie sollte im vorliegenden Anwendungsgebiet idealerweise vor Einsetzen einer Symptomatik angefangen werden, da die CMV-Erkrankung eine ernstzunehmende Komplikation ist, die es zu vermeiden gilt. Da die CMV-DNA-Konzentration zum Monitoring nach Transplantation sowie für folgende Therapieentscheidungen herangezogen wird, ist eine klinische Relevanz der Infektionskontrolle für die Therapiesteuerung bei CMV wahrscheinlich.

Gemäß der deutschen S2k-Leitlinie kann kein allgemeingültiger Schwellenwert zur initialen Therapieeinleitung festgestellt werden [4]. Eine Therapie bei CMV-assoziierten Symptomen sollte allerdings aufrechterhalten werden, bis die CMV-DNA-Konzentration in 2 aufeinanderfolgenden Proben unter der Nachweisgrenze liegt. Dadurch, dass derselbe Test verwendet wird und die Proben in einem Zentrallabor ausgewertet werden, wird von einer einheitlichen Quantifizierung der CMV-DNA und einer validen Erfassung des Endpunkts ausgegangen.

Bezüglich der Aufrechterhaltung der Infektionskontrolle lässt sich nur für einen Teil der Studiedauer eine Aussage machen, da es sich um eine Momentaufnahme zu Woche 12, 16, 20 handelt.

Symptomkontrolle

Der Endpunkt „Symptomkontrolle“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Das CMV-Syndrom wird ergänzend dargestellt. Die gewebeinvasive CMV-Erkrankung wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Im Rahmen der Studie SHP620-303 wurde die Symptomkontrolle als Teil eines kombinierten Endpunkts bestehend aus Infektions- und Symptomkontrolle bis zum Ende von Woche 8 sowie das Aufrechterhalten des Effekts bis Woche 12, 16 und 20 erfasst. Post hoc erfolgte eine getrennte Auswertung des kombinierten Endpunkts.

Die Symptomkontrolle umfasst folgende Komponenten:

- Zu Baseline asymptomatische Studienteilnehmende durften im Studienverlauf
 - keine gewebeinvasive CMV-Erkrankung und
 - kein CMV-Syndrom entwickeln.
- Bei zu Baseline symptomatischen Studienteilnehmenden sollte
 - die gewebeinvasive CMV-Erkrankung abklingen oder sich verbessern bzw.
 - das CMV-Syndrom abklingen oder sich verbessern.

Die gewebeinvasive CMV-Erkrankung und das CMV-Syndrom wurde als Teil der Symptomkontrolle analysiert sowie getrennt als neu auftretende Erkrankungen zu Studienwoche 8, 12, 16 und 20.

Als eine gewebeinvasive CMV-Erkrankung wurden nach Ljungman et al. [7,8] folgende Manifestationen definiert:

- CMV-Pneumonie
- CMV-Gastrointestinale-Erkrankung
- CMV-Hepatitis
- CMV-ZNS-Erkrankung
- CMV-Retinitis
- CMV-Nephritis
- CMV-Zystitis
- CMV-Myokarditis
- CMV-Pankreatitis
- Weitere CMV-Erkrankungskategorien

Studienzentren wurden dazu angehalten Gewebeproben zur Bestätigung der Diagnose zu nehmen. Sollte das nicht möglich sein, konnten Kulturen von Körperflüssigkeiten oder DNA-Quantifizierung durchgeführt werden.

Das CMV-Syndrom wurde nur für Personen mit solider Organtransplantation diagnostiziert. Diese Definition basiert ebenfalls auf Ljungman et al. [7]. Hierfür musste CMV im Blut nachgewiesen werden und es mussten mindestens 2 von 6 prädefinierten laborbasierten Kriterien erfüllt werden:

- Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ für mindestens 2 Tage.
- Neues oder verstärktes Unwohlsein (Grad ≥ 2) oder neue oder verstärkte Fatigue (Grad ≥ 3) (CTCAE, Version 4.0).
- Leukopenie oder Neutropenie bei 2 separaten Messungen im Abstand von mindestens 24 Stunden.
- $\geq 5\%$ atypische Lymphozyten.
- Thrombozytopenie.
- Erhöhung der hepatischen Transaminasen (ALT oder AST) auf 2.

Die Diagnose einer gewebeinvasiven CMV-Erkrankung oder eines CMV-Syndroms sowie die weitere Überwachung des Infektionsstatus (keine Veränderung, Verbesserung, Verschlechterung, Abklingen) zu den folgenden Studienvisiten, wurde vom Prüfpersonal durchgeführt. Die Bewertung wurde von einem unabhängigen, verblindeten Endpoint Adjudication Committee (EAC) überprüft und final beurteilt. Das EAC bestand aus Transplantationsmedizinern.

Die Verbesserung einer CMV-Erkrankung wurde definiert als eine Verbesserung in einem oder mehreren der wichtigsten Symptome bzw. Anzeichen einer CMV-Erkrankung, die zum Zeitpunkt der Diagnose vorlagen, und/oder das Zutreffen mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Keine Verschlechterung der Symptomatik/Anzeichen einer CMV-Erkrankung zur Zeit der Diagnose.
- Um als bestätigte/r CMV-Erkrankte/r zu Woche 8, 12, 16 und 20 als verbessert zu gelten, durfte kein Wiederkehren und kein neues Auftreten einer CMV-Erkrankung bei zu Baseline symptomatischen Personen zu den jeweiligen Studienvisiten sowie innerhalb von ± 7 Tagen vorliegen.

Die Verschlechterung einer CMV-Erkrankung wurde definiert als eine Verschlechterung in einem oder mehreren der wichtigsten Symptome bzw. Anzeichen einer CMV-Erkrankung, die zum Zeitpunkt der Diagnose vorlagen, sowie zusätzlich:

- Keine Verbesserung von Symptomen bzw. Anzeichen einer CMV-Erkrankung, die zum Zeitpunkt der Diagnose vorlagen.
- Eine Verschlechterung in objektiv messbaren Kriterien.

Der Nachweis einer Verschlechterung von Symptomen erfordert die Dokumentation einer Änderung des CTCAE-Toxizitätsgrads (in Richtung schwerer) für Anzeichen oder Symptome, die eingestuft werden können.

Die Verschlechterung/Verbesserung in objektiven Parametern wie bildgebenden Befunden, funktionellen Beurteilungen und histopathologischen Befunden, falls eine Biopsie durchgeführt wurde, erfordert die Dokumentation eines Trends bei diesen Beurteilungen im Vergleich zum Ausgangszustand vor der CMV-Erkrankung einer Person.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Aufgrund der Operationalisierung ist nicht auszuschließen, dass Personen mehrfach als Responder gezählt werden konnten.

Patientenrelevanz

Bei dem Endpunkt „Symptomkontrolle“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, welcher in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Symptomatik zu Baseline durch die Beurteilung einer gewebeinvasiven CMV-Erkrankung und einem CMV-Syndrom bewertet wird. Eine gewebeinvasive CMV-Erkrankung ist per se ein patientenrelevantes Ereignis, da sie eine bedrohliche Manifestation einer CMV-Infektion darstellt und mit einer Symptomatik (abhängig vom betroffenen Organ) einhergeht.

Die gewählte Operationalisierung des CMV-Syndroms basiert auf Symptomen und Laborparametern, die sich in ihrer Bedeutung für die Erkrankten unterscheiden. Durch das Erfüllen von 2 der 6 Kriterien ist es möglich, dass ein CMV-Syndrom lediglich auf Grundlage von Laborparametern festgestellt wurde. Eine Operationalisierung, in der mindestens ein klinisches Symptom (oder ein Laborparameter mit Schweregrad ≥ 3) erfüllt war, wurde nicht vorgelegt. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt „CMV-Syndrom“ und folglich auch die Symptomkontrolle ergänzend für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Validität

Die Diagnose einer gewebeinvasiven CMV-Erkrankung sollte vorzugsweise mit einer Biopsie erfolgen [4]. In der Studie SHP620-303 bestand neben der Möglichkeit einer Biopsie auch ein anderes Verfahren zu verwenden. Die Validität des Endpunkts ist daher potentiell gemindert.

Transplantat-Endpunkte

Transplantat-Endpunkte werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Unter Transplantat-Endpunkten werden folgende Ereignisse zusammengefasst:

- Abstoßung oder Verlust des Transplantats bei Personen mit solider Organtransplantation sowie
- Graft-versus-Host-Erkrankung (GVHD) bei HSCT-Patientinnen und -Patienten.

Die Bewertung des Transplantats im Laufe der Studie umfasst den Status der Transplantatfunktion, ob Episoden einer akuten Abstoßung vorliegen, oder ob sich andere relevante Komplikationen entwickeln. Der Verlust des Transplantats ist klinisch festgelegt als unwiderrufliches Ende der Funktionsfähigkeit des Transplantats und wird vom Prüfpersonal eingeschätzt. Zur Beurteilung war ein Manual verfügbar.

Akute und chronische GVHD soll vom Prüfpersonal basierend auf Kriterien der NIH-Konsens-Konferenz von 2015 und Harris et al. (2016) diagnostiziert und eingestuft werden [5,6,13]. Neu auftretende GVHD wurde als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse definiert.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist eingeschränkt nachvollziehbar. Unklar bleibt, wie eine akute Abstoßung definiert wurde bzw. welche Kriterien hierfür erfüllt sein mussten. Ein Studienmanual wurde nicht vorgelegt.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Der Endpunkt wird als potentiell eingeschränkt valide eingeschätzt, da für das Vorliegen einer Transplantatabstoßung keine Definition identifiziert und das Studienmanual nicht vorgelegt wurde.

EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Mit der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D-VAS) schätzen Patientinnen und Patienten bezogen auf den aktuellen Tag ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

Die EQ-5D-VAS wurde über ein elektronisches Studientagebuch erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität der EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

2.3.3 Lebensqualität

SF-36

Der Endpunkt „SF-36“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Short Form 36 Health Survey (SF-36) ist ein generischer Fragebogen für die Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Patientinnen und Patienten. Der SF-36 beinhaltet 36 Items, von denen 35 Items 8 Domänen zugeordnet sind:

- Körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items)
- Körperliche Rollenfunktion (4 Items)
- Körperliche Schmerzen (2 Items)
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items)
- Vitalität (4 Items)
- Soziale Funktionsfähigkeit (2 Items)
- Emotionale Rollenfunktion (3 Items)
- Psychisches Wohlbefinden (5 Items)

Zusätzlich werden die 8 Domänen zu einem körperlichen Summenscore (Physical Component Summary) und einem psychischen Summenscore (Mental Component Summary) zusammengefasst. Die Domänen- und Summenscores werden zu einer Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeuten. Der SF-36 wurde in Version 2 über ein elektronisches Studientagebuch erfasst. Der Bezugszeitraum war die letzten 4 Wochen.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des SF-36 (Version 2) wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jedes nachteilige medizinische Vorkommnis, das Studienteilnehmenden widerfährt, denen die Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung vermutet wird. Ein UE kann somit jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder jede Krankheit sein, welche/s zeitlich mit der Anwendung des Arzneimittels zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel besteht oder nicht.

Alle UE werden ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Anschließend werden ausschließlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und UE, die im Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen, bis zum Ende der Follow-up-Phase erhoben.

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 23 (März 2020), nach Systemorganklasse und Preferred Term kodiert.

UE wurden nach folgender Definition unterteilt:

- **Mild:** In der Regel vorübergehend und erfordert möglicherweise nur eine minimale Behandlung oder therapeutische Intervention. Das Ereignis beeinträchtigt im Allgemeinen nicht die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens.
- **Moderat:** Kann in der Regel durch spezifische therapeutische Maßnahmen gelindert werden. Das Ereignis beeinträchtigt die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens und verursacht Unannehmlichkeiten, stellt aber kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko einer Schädigung der Patientin bzw. des Patienten dar.
- **Schwer:** Schränkt die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens ein, beeinträchtigt den klinischen Status erheblich oder kann eine intensive therapeutische Intervention erfordern.

Zusätzlich wurde ein Teil der UE von besonderem Interesse (AESI) auch nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03, des National Cancer Institute unterteilt.

Ein SUE ist jedes nachteilige medizinische Vorkommnis, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel besteht oder nicht, das:

- zum Tod führt,
- lebensbedrohlich ist,
- eine Krankenhauseinweisung bzw. die Verlängerung einer bestehenden Krankenhauseinweisung notwendig macht,
- zu einer langanhaltenden Beeinträchtigung/Unfähigkeit führt,
- eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler nach sich zieht,
- ein anders wichtiges medizinisches Ereignis ist, das die Patientin bzw. den Patienten gefährdet oder Maßnahmen zur Vermeidung eines der genannten Vorfälle erforderlich macht.

Davon ausgenommen waren Vorerkrankungen, die sich während der Studienteilnahme nicht verschlechtert haben, vor Studienbeginn geplante Krankenhausaufenthalte, Behandlungen oder Operationen sowie Krankenhausaufenthalte, um Foscarnet, Ganciclovir oder Cidofovir zu verabreichen.

A priori im Studienprotokoll wurden folgende AESI definiert:

- Gewebeinvasive CMV-Erkrankung und CMV-Syndrom
- Geschmacksbeeinträchtigung (Dysgeusie)
- Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö
- Neutropenie
- Immunsuppressivum-Spiegel erhöht
- Transplantatabstoßung
- Invasive fungale oder bakterielle oder virale Erkrankungen
- GVHD (nur nach einer HSCT)

AESI wurden vom Prüfpersonal berichtet und anhand definierter MedDRA-Suchbegriffe überprüft. Sie wurden entsprechend der oben genannten AESI-Klassen und Preferred Terms analysiert.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Der pU führt nicht dazu aus, ob die Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung erfolgte. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Der pU wendet unter anderem eine studienspezifische Schweregradeinteilung an. Diese erscheint nachvollziehbar. Die Erhebung der UE wird als valide angesehen.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6. Die Erhebungszeitpunkte der EQ-5D-VAS und des SF-36 werden aufgrund unzureichender Rücklaufquoten nicht dargestellt (siehe Kapitel 3.3. und 3.4).

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie SHP620-303

Studienvisite \ Endpunkt	Gesamt-mortalität	Infektions-kontrolle	Symptom-kontrolle ¹⁾	Transplantat-Endpunkte	Unerwünschte Ereignisse	
Behandlungsphase	Woche 0	X	X	X	X	X
	Woche 1	X	X	X	X	X
	Woche 2	X	X	X	X	X
	Woche 3	X	X	X	X	X
	Woche 4	X	X	X	X	X
	Woche 5	X	X	X	X	X
	Woche 6	X	X	X	X	X
	Woche 7	X	X	X	X	X
	Woche 8	X	X	X	X	X
Follow-up	Woche 9	X	X	X	X	X
	Woche 10	X	X	X	X	X
	Woche 11	X	X	X	X	X
	Woche 12	X	X	X	X	X
	Woche 14	X	X	X	X	X
	Woche 16	X	X	X	X	X
	Woche 18	X	X	X	X	X
	Woche 20	X	X	X	X	X

¹⁾ Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

2.4 Statistische Methoden

Das finale statistische Analyseprotokoll liegt in Version 4 vom 28.09.2020 vor. Gemäß European Public Assessment Report (EPAR) war der Datenschnitt am 14.11.2020.

Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Personen. Die Auswertung mit diesem Analyseset erfolgte gemäß der Randomisierung.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung mit diesem Analyseset basierte auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

Datenschnitte

Es liegt der finale Datenschnitt vor, bei dem die letzte Person am 17.08.2020 die letzte Studienvisite abschloss. Laut EPAR wurde der Datenschnitt am 14.11.2020 durchgeführt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die Analysen der Wirksamkeit wurden primär in der ITT-Population geplant; die Analysen der Sicherheit in der Sicherheitspopulation. Statistische Tests und Konfidenzintervalle (KI) wurden zweiseitig für ein α -Niveau = 0,05 ermittelt.

Infektionskontrolle

Die Patientinnen und Patienten wurden binär als Responder und Non-Responder kategorisiert. Als Responder galt, wer genau zu Woche 8 eine Infektionskontrolle erreicht hat bzw. diese zu Woche 12, 16 und 20 aufrechterhalten hatte. Es war möglich fehlende Werte über Proben aus angrenzenden Wochen zu imputieren. Hierbei wurde jemand auch als Responder gezählt, wenn zwischen 2 Werten < 137 IU/ml ein oder zwei Werte fehlten. Personen, die die Studienbehandlung vorzeitig während der laut Protokoll vorgesehenen 8-wöchigen Behandlungsphase abgebrochen hatten und die Kriterien einer bestätigten CMV-Infektionskontrolle erfüllten, werden als Responder angesehen. Nachdem eine Maribavir-Rescue- oder alternative Anti-CMV-Therapie begonnen wurde, wurden Plasma-CMV-DNA-Daten nicht ausgewertet und Studienteilnehmende als Non-Responder gezählt. Ebenfalls als Non-Responder wurden Personen gezählt, die die Studie früher abbrachen.

Die Analyse der Infektionskontrolle zu Woche 8 war im SAP präspezifiziert. Das Aufrechterhalten der Infektionskontrolle zu Woche 12, 16 und 20 war Teil eines kombinierten Endpunkts und die getrennte Auswertung erfolgte post hoc.

Eine Sensitivitätsanalyse unabhängig von der Gabe einer alternativen Anti-CMV-Medikation im Kontrollarm war laut SAP geplant.

Symptomkontrolle

Die Patientinnen und Patienten wurden binär als Responder und Non-Responder kategorisiert. Als Responder unter zu Baseline symptomatischen Personen galt, bei wem ein Abklingen oder eine Verbesserung der gewebeinvasiven CMV-Erkrankung bzw. des CMV-Syndroms festgestellt wurde. Als Responder unter zu Baseline asymptomatischen Personen galt, bei wem keine neuen Symptome festgestellt wurden. Es war unerheblich, ob die Studienmedikation vor der 8-wöchigen Behandlungsphase abgebrochen wurde. Randomisierte Personen ohne ausreichend Daten für diesen Endpunkt galten als Non-Responder.

Die Symptomkontrolle war Teil eines kombinierten Endpunkts, dessen getrennte Auswertung post hoc erfolgte. Die Analysen erfolgten analog zu den Auswertungen zur Infektionskontrolle.

Die Darstellung des CMV-Syndroms und der gewebeinvasiven CMV-Erkrankung erfolgte deskriptiv. Hierzu konnten keine konkreten Beschreibungen zu geplanten Darstellungen im SAP identifiziert werden. Im Rahmen des Endpunkts „Symptomkontrolle“ wird die Darstellung allerdings als akzeptabel betrachtet.

Unerwünschte Ereignisse

Die Sicherheitsergebnisse werden für den gesamten Auswertungszeitraum (exklusive Maribavir-Rescue-Arm), welcher mit Einnahme der Studienmedikation beginnt und mit Ende der Studie bzw. mit Einnahme von Maribavir für Personen im Rescue-Arm endet, deskriptiv dargestellt.

Post hoc berechnet der pU Ereigniszeitanalysen, die sich jedoch ausschließlich auf den Zeitraum während der Behandlung beziehen. Patientinnen und Patienten werden am Ende der Behandlung zu verschiedenen Zeitpunkten zensiert: 21 Tage nach Ende der Behandlung mit Cidofovir, 7 Tage nach Ende der Behandlung mit allen anderen Anti-CMV-Therapien oder ab Start der Rescue-Therapie bzw. einer anderen CMV-Therapie.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Folgende Subgruppenanalysen wurden a priori für den primären Endpunkt (Infektionskontrolle zu Woche 8) definiert:

- Transplantationstyp (SOT, HSCT, Nierentransplantation)
- CMV-DNA-Konzentration (hoch, mittel, niedrig)
- Symptomstatus (symptomatisch, asymptomatisch) zu Baseline
- CMV-Resistenz gegenüber Ganciclovir/Foscarnet/Cidofovir (ja, nein)
- Altersgruppen (≥ 18 bis < 45 Jahre, ≥ 45 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Region (Nordamerika, Europa, Asien)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Vorherige Anwendung von Anti-Lymphozyten (ja, nein)
- Maribavir vs. einzelne IAT-Wirkstoffe

Der pU legt für „CMV-Resistenz“, „Region“ und „Vorherige Anwendung von Anti-Lymphozyten“ Interaktionsterme vor. Weitere Interaktionsterme konnten nicht identifiziert werden. Eine Interpretation aller Subgruppenanalysen ist daher nicht möglich.

Darüber hinaus (mit Ausnahme von „Vorherige Anwendung von Anti-Lymphozyten“ und „Einzelne IAT-Wirkstoffe“) wurden folgende Subgruppenanalysen a priori für behandlungsbezogene UE (TEAE) und AESI definiert:

- Abstammung (weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere)
- Nierenfunktionsstörung (nein, mild, moderat/schwer)
- Leberfunktionsstörung (ja, nein)

Hierfür konnten ebenfalls keine Interaktionsterme identifiziert werden.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Da Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe bereits nach 3 Wochen die Möglichkeit hatten in den Maribavir-Rescue-Arm zu wechseln und diese Personen im gesamten Auswertungszeitraum (exklusive Maribavir-Rescue-Arm) ab Wechsel in den Rescue-Arm nicht weiter für die Sicherheitsauswertung berücksichtigt wurden, wird davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauer für die Sicherheitsdaten nicht der Beobachtungsdauer für die gesamte Studie entspricht. Daher sind die deskriptiven Raten vermutlich nur bedingt miteinander zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Die vorgelegte Post-hoc-Ereigniszeitanalyse betrachtet jedoch ausschließlich den Zeitraum während der Behandlung (Patientinnen und Patienten werden am Ende der Behandlung zu verschiedenen Zeitpunkten zensiert: 21 Tage nach Ende der Behandlung mit Cidofovir, 7 Tage nach Ende der Behandlung mit allen anderen Anti-CMV-Therapien oder ab Start der Rescue-Therapie bzw. einer anderen CMV-Therapie). Zudem kann für die Sicherheitsauswertungen nicht von einer Auswertung im Sinne des ITT-Prinzips ausgegangen werden, da diese für den Kontrollarm lediglich bis zu einem Wechsel in den Rescue-Arm vorgenommen wurden.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie SHP620-303

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
SHP620-303	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Nein	Unklar ²⁾	Hoch

¹⁾ Der pU führt in Modul 4 aus, dass die Gruppenzuteilung aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen der Arzneimittel nicht verdeckt erfolgt ist. Aufgrund der Verwendung eines computergenerierten Randomisierungsplans (Interactive Response Technology) wird allerdings davon ausgegangen, dass die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgt ist.

²⁾ Es ist unklar, ob der Wechsel zu einer alternativen Anti-CMV-Therapie uneingeschränkt und jederzeit für die Patientinnen und Patienten in beiden Armen möglich war. Gemäß Studienprotokoll bestand für Studienteilnehmende im Kontrollarm die Möglichkeit nach mindestens 3 Wochen der 8-wöchigen Behandlung in einen Maribavir-Rescue-Arm zu wechseln.

Abkürzungen: pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie SHP620-303

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtmortalität	Nein ¹⁾	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Infektionskontrolle	Nein ²⁾	Nein ³⁾	Nein ⁴⁾	Nein	Hoch
Symptomkontrolle	Nein ⁵⁾	Nein ⁶⁾	Nein ⁴⁾	Nein	Hoch
Transplantat-Endpunkte	Nein ⁷⁾	Ja	Nein	Nein	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Nein ⁷⁾	Nein ⁸⁾	Nein	Nein	Hoch

¹⁾ Mortalität ist ein objektiv messbarer Endpunkt.

²⁾ Aufgrund der objektiven Bewertung der Infektionskontrolle über CMV-DNA-Konzentration, wird der Einfluss der inadäquaten Verblindung auf eine Verzerrung als gering eingeschätzt.

³⁾ Der Anteil fehlender Werte ist für die Infektionskontrolle lediglich zu Woche 8 berichtet. Der Anteil liegt im Maribavir-Arm bei 17 Personen (7 %) und im Kontrollarm bei 24 (21 %). Für die übrigen Erhebungszeitpunkte liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor. Für die Infektionskontrolle und das Aufrechterhalten der Infektionskontrolle werden zwischenzeitliche Ereignisse, wie der Wechsel zu einer alternativen Anti-CMV-Therapie, Studienabbruch und fehlende CMV-DNA-Werte sowie der Wechsel der Kontrollgruppe in den Maribavir-Rescue-Arm, als Non-Responder gewertet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung des Endpunkts durch zwischenzeitliche Ereignisse besteht. Die fehlende Verblindung verstärkt diesen Effekt möglicherweise zusätzlich.

- 4) Die Auswertung erfolgte post hoc. Es wird allerdings nicht von einer erhöhten Verzerrung ausgegangen.
- 5) Der Endpunkt setzt sich aus objektiv messbaren Elementen wie Laborparametern und nur teilweise aus subjektiv eingeschätzten Symptomen zusammen. Ein verblindetes Komitee überprüft die Entscheidung des Prüfpersonals. Eine Verzerrung aufgrund der inadäquaten Verblindung kann nicht in Gänze ausgeschlossen werden, wird aber als gering eingeschätzt.
- 6) Es liegen keine Angaben zu fehlenden Werten in der Symptomkontrolle vor. Wie Personen mit einem Wechsel zu einer alternativen Anti-CMV-Therapie oder in den Maribavir-Rescue-Arm ausgewertet wurden ist unklar. Es wird davon ausgegangen, dass eine Auswertung analog zur Infektionskontrolle stattfand.
- 7) Der Endpunkt ist nicht objektiv messbar und unterliegt Einschätzungen von Prüfpersonal und Studienteilnehmenden.
- 8) Dadurch, dass 22 Personen (18,8 %) aus dem Kontrollarm frühzeitig in den Maribavir-Rescue-Arm gewechselt sind, diese aber nicht in die Auswertung eingeschlossen sind, liegt eine unvollständige Beobachtung aufgrund von potentiell informativen Gründen vor und es kann nicht von einer Auswertung im Sinne des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Zudem liegen keine Informationen zu der medianen Zeit unter Beobachtung für den Kontrollarm ohne den Maribavir-Rescue-Arm vor. Ein Unterschied in der Beobachtungszeit kann so nicht eingeschätzt werden.

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; ITT: Intention-to-Treat.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In Tabelle 9 sind die Studiencharakteristika der Studie SHP620-303 dargestellt. Im Kontrollarm haben mehr Personen die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen (Maribavir: 21,7 % vs. IAT: 67,5 %). Der häufigste Grund hierfür waren UE. Die Behandlungsdauer war zwischen den Studienarmen unterschiedlich (Median: 57 vs. 34 Tage), wobei die mediane Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen mit 141 Tagen vergleichbar war.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben der Studie SHP620-303

Studie SHP620-303 Allgemeine Angaben	Maribavir	IAT
ITT-Population ¹⁾ , n (%)	235 (100)	117 (100)
Sicherheitspopulation ¹⁾ , n (%)	234 (99,6)	116 (99,1)
Valganciclovir	n. z.	28 (24,1)
Ganciclovir	n. z.	28 (24,1)
Foscarnet	n. z.	47 (40,5)
Cidofovir	n. z.	6 (5,2)
Foscarnet/Ganciclovir	n. z.	3 (2,6)
Foscarnet/Valganciclovir	n. z.	4 (3,4)
Übergang in den Maribavir-Rescue-Arm, n (%)	n. z.	22 (18,8)
Abschluss der 8-wöchigen Behandlungsphase, n (%)	208 (88,5)	59 (50,4)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) ²⁾	51 (21,7)	79 (67,5)
Aufgrund von:		
UE	15 (6,4)	36 (30,8)
Fehlende Wirksamkeit	21 (8,9)	16 (13,7)
Tod	7 (3,0)	1 (0,9)
Lost to Follow-up	0	1 (0,9)
Protokollverletzung	2 (0,9)	1 (0,9)
Entzug der Einverständniserklärung	2 (0,9)	8 (6,8)
Andere	4 (1,7)	16 (13,7)
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max) ³⁾⁵⁾	57 (2; 64)	34 (4; 64)
Mediane Expositionsdauer in Tagen (min; max) ⁴⁾⁵⁾	55 (1; 60)	28 (3; 59)
Mediane Beobachtungsdauer in Tagen (min; max) ⁶⁾	141,0 (1; 217)	141,0 (1; 286)

¹⁾ Definition siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Zusätzlich wurde in den Studienarmen jeweils eine Person randomisiert, aber nicht behandelt.

³⁾ Behandlungsdauer: Die Anzahl an Tagen zwischen erster und letzter Einnahme der Studienmedikation.

⁴⁾ Expositionsdauer: Anzahl an Tagen, in denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen/ verabreicht wurde.

⁵⁾ Für die Sicherheitspopulation berechnet.

⁶⁾ Für die ITT-Population berechnet.

Abkürzungen: IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; ITT: Intention-to-Treat; n. z.: nicht zutreffend; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 10 sind die Patientencharakteristika der Studie SHP620-303 dargestellt. In die Studie wurden mehr Männer als Frauen eingeschlossen, zwischen den Studienarmen sind bezüglich des Geschlechts nur leichte Unterschiede festzustellen. In den Maribavir-Arm waren mehr Studienteilnehmende ≥ 65 Jahre randomisiert. Die beiden Stratifizierungsfaktoren „Baseline-CMV-DNA-Konzentration“ und „Transplantationstyp“ sind zwischen den Studienarmen ausgeglichen. Die meisten Personen hatten zu Baseline eine niedrige CMV-DNA-Konzentration und es sind mehr Personen mit einer SOT im Vergleich zu einer HSCT eingeschlossen worden. Bei den meisten Personen lag zu Baseline eine asymptomatische CMV-Infektion vor. Eine gewebeinvasive CMV-Erkrankung lag bei deutlich mehr Personen im Maribavir-Arm vor.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline der Studie SHP620-303

Studie SHP620-303 Charakterisierung der Studienpopulation	Maribavir N = 235	IAT N = 117
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	53,8 (13,39) 57 (19; 79)	51,5 (12,80) 54 (19; 77)
<i>Altersgruppe (Jahre)</i> 12–17 18–44 45–64 ≥ 65	0 55 (23,4) 126 (53,6) 54 (23,0)	0 32 (27,4) 69 (59,0) 16 (13,7)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	148 (63,0) 87 (37,0)	65 (55,6) 52 (44,4)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> weiß schwarz/afroamerikanisch asiatisch andere fehlende Werte	179 (76,2) 29 (12,3) 9 (3,8) 16 (6,8) 2 (0,9)	87 (74,4) 18 (15,4) 7 (6,0) 5 (4,3) 0
<i>Region, n (%)</i> Nordamerika Europa Asien/Pazifik	134 (57,0) 97 (41,3) 4 (1,7)	71 (60,7) 39 (33,3) 7 (6,0)
<i>Zeit ab CMV-Diagnose bis Randomisierung (Tage)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	70,5 (85,5) 38,0 (3; 716)	63,4 (58,2) 40,0 (3; 312)
<i>Zeit von Transplantation bis Beginn der Studienbehandlung (Tage)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	k. A. 181 (21; 8218)	k. A. 187 (20; 2568)
<i>Baseline-CMV-DNA-Konzentration¹⁾²⁾, n (%)</i> niedrig mittel hoch	153 (65,1) 68 (28,9) 14 (6,0)	85 (72,6) 25 (21,4) 7 (6,0)
<i>Symptomatische CMV-Erkrankung (EAC-Einschätzung), n (%)</i> Nein Ja ³⁾⁴⁾ CMV-Syndrom (nur SOT) Gewebeinvasive CMV-Erkrankung	214 (91,1) 21 (8,9) 10 (47,6) 12 (57,1)	109 (93,2) 8 (6,8) 7 (87,5) 1 (12,5)

Studie SHP620-303 Charakterisierung der Studienpopulation	Maribavir N = 235	IAT N = 117
<i>Transplantationstyp¹⁾, n (%)</i>		
SOT ³⁾	142 (60,4)	69 (59,0)
Herz	14 (9,9)	9 (13,0)
Lunge	40 (28,2)	22 (31,9)
Leber	6 (4,2)	1 (1,4)
Pankreas	2 (1,4)	0
Darm	1 (0,7)	0
Niere	74 (52,1)	32 (46,4)
Multiple	5 (3,5)	5 (7,2)
HSCT ³⁾	93 (39,6)	48 (41,0)
Autolog	1 (1,1)	0
Allogen	92 (98,9)	48 (100,0)
<i>Zugrundeliegende Erkrankung³⁾</i>		
Leukämie, akut myeloisch	36 (38,7)	18 (37,5)
Leukämie, chronisch myeloisch	2 (2,2)	0
Leukämie, akut lymphatisch	12 (12,9)	7 (14,6)
Lymphom (Non-Hodgkin)	9 (9,7)	4 (8,3)
Myelodysplastisches Syndrom	11 (11,8)	8 (16,7)
Andere myeloische Malignitäten	2 (2,2)	1 (2,1)
Andere	21 (22,6)	10 (20,8)
<i>Baseline-Transplantationsstatus, n (%)</i>		
SOT ³⁾	N = 142	N = 69
Funktionierend mit Komplikationen	12 (8,5)	8 (11,6)
Funktionierend	127 (89,4)	61 (88,4)
Andere	3 (2,1)	0
HSCT ³⁾	N = 93	N = 48
Teilweise transplantiert	4 (4,3)	1 (2,1)
Funktionierend mit Komplikationen	11 (11,8)	5 (10,4)
Funktionierend	78 (83,9)	42 (87,5)
<i>CMV-Serostatus für SOT³⁾, n (%)</i>	N = 142	N = 69
S+, E+	11 (7,7)	8 (11,6)
S-, E+	3 (2,1)	1 (1,4)
S+, E-	120 (84,5)	56 (81,2)
S-, E-	7 (4,9)	3 (4,3)
Fehlend	1 (0,7)	1 (1,4)
<i>CMV-Serostatus für HSCT³⁾, n (%)</i>	N = 93	N = 48
S+, E+	42 (45,2)	17 (35,4)
S-, E+	39 (41,9)	26 (54,2)
S+, E-	6 (6,5)	3 (6,3)
S-, E-	5 (5,4)	1 (2,1)
Fehlend	1 (1,1)	1 (2,1)
<i>GVHD, n (%)</i>		
akut	23 (9,8)	8 (6,8)
chronisch	6 (2,6)	5 (4,3)
<i>Krankheitsgeschichte, n (%)</i>		
Vorherige Transplantate	30 (12,8)	19 (16,2)
Aktuelle CMV-Infektion ist die erste Episode nach Transplantation	162 (68,9)	78 (66,7)
Vorherige CMV-Prophylaxe	100 (42,6)	45 (38,5)

Studie SHP620-303 Charakterisierung der Studienpopulation	Maribavir N = 235	IAT N = 117
<i>Nierenfunktionsstörung, n (%)</i>		
keine	81 (34,5)	39 (33,3)
mild	71 (30,2)	42 (35,9)
moderat	60 (25,5)	22 (18,8)
schwer	8 (3,4)	3 (2,6)
fehlend	15 (6,4)	11 (9,4)
<i>Leberfunktionsstörung, n (%)</i>		
Keine	218 (92,8)	107 (91,5)
Grad 1	9 (3,8)	3 (2,6)
Grad 2	4 (1,7)	3 (2,6)
Grad 3 oder 4	0	0
Fehlend	4 (1,7)	4 (3,4)
<i>Häufige Erkrankungen in der Anamnese (SOC und PT, Inzidenz > 40 %), n (%)</i>		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	181 (77,0)	93 (79,5)
Anämie	109 (46,4)	57 (48,7)
Herzerkrankungen	97 (41,3)	50 (42,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	179 (76,2)	92 (78,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	129 (54,9)	67 (57,3)
Erkrankungen des Immunsystems	122 (51,9)	71 (60,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	234 (99,6)	114 (97,4)
CMV-Virämie	107 (45,5)	60 (51,3)
CMV-Infektion	106 (45,1)	41 (35,0)
Behandlungen	98 (41,7)	54 (46,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	194 (82,6)	96 (82,1)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	121 (51,5)	57 (48,7)
Neoplasie (benigne, maligne, unspezifisch)	119 (50,6)	58 (49,6)
Erkrankungen des Nervensystems	123 (52,3)	65 (55,6)
Psychiatrische Erkrankungen	101 (43,0)	61 (52,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	148 (63,0)	80 (68,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	142 (60,4)	68 (58,1)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	144 (61,3)	71 (60,7)
Gefäßerkrankungen	179 (76,2)	93 (79,5)
Hypertension	153 (65,1)	72 (61,5)

¹⁾ Stratifikationsfaktor der Randomisierung.

²⁾ Niedrig: Vollblut < 27.300 und \geq 2.730 IU/ml, Plasma < 9100 und \geq 910 IU/ml; mittel: Vollblut \geq 27.300 und < 273.000 IU/ml, Plasma \geq 9.100 und < 91.000 IU/ml; hoch: Vollblut \geq 273.000 IU/ml; Plasma \geq 91.000 IU/ml.

³⁾ Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Personen innerhalb dieser Kategorie.

⁴⁾ Personen konnten mehreren Kategorien zugeordnet werden.

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; E: Empfänger; EAC: Endpoint Adjudication Committee; GVHD: Graft-versus-Host-Erkrankung; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; k. A.: keine Angabe; PT: Preferred Term; S: Spender; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SOT: Solide Organtransplantation.

In Tabelle 11 ist die Resistenzsituation zu Baseline in Studie SHP620-303 dargestellt. Bezüglich der Resistenzsituation zu Baseline zeigen sich keine großen Unterschiede zwischen den Studienarmen. Anzumerken ist jedoch, dass über die Hälfte der Studienteilnehmenden, die im Kontrollarm mit Ganciclovir bzw. Valganciclovir behandelt wurden, gegenüber Ganciclovir bzw. Valganciclovir resistent war.

Tabelle 11: Resistenzsituation zu Baseline in der Studie SHP620-303

Studie SHP620-303 Resistenzsituation zu Baseline	Maribavir N = 235		IAT N = 117	
<i>CMV-Mutation resistent gegenüber Ganciclovir/Foscarnet/Cidofovir (Laborergebnisse), n (%)</i>				
Ja	121 (51,5)		69 (59,0)	
Nein	96 (40,9)		34 (29,1)	
Fehlend	18 (7,7)		14 (12,0)	
<i>CMV-Mutation resistent gegenüber Maribavir (Laborergebnisse)¹⁾, n (%)</i>				
Ja	1 (0,4)		3 (2,6)	
Nein	213 (91,0)		97 (83,6)	
Fehlend	20 (8,5)		16 (13,8)	
<i>CMV-Mutation resistent gegenüber ...¹⁾, n (%)</i>				
Ganciclovir/Valganciclovir	121 (51,7)		69 (59,5)	
Foscarnet	10 (4,3)		7 (6,0)	
Cidofovir	33 (14,1)		14 (12,1)	
Resistenzsituation zu Baseline nach IAT-Typ	(V)GCV N = 56	FOS N = 47	CDV N = 6	> 1 IAT N = 7
<i>CMV-Mutation resistent gegenüber...¹⁾, n (%)</i>				
Ganciclovir/Valganciclovir	32 (57,1)	30 (63,8)	4 (66,7)	3 (42,9)
Foscarnet	5 (8,9)	0	1 (16,7)	1 (14,3)
Cidofovir	11 (19,6)	1 (2,1)	1 (16,7)	1 (14,3)

¹⁾ Modifizierte ITT-Population: Alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation als Monotherapie erhalten haben (Maribavir: N = 234; IAT: N = 116).

Abkürzungen: CDV: Cidofovir; CMV: Cytomegalievirus; FOS: Foscarnet; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; ITT: Intention-to-Treat; (V)GCV: (Val)Ganciclovir.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie SHP620-303 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

In Studie SHP620-303 ergeben sich bezüglich der Begleitmedikation, die von ≥ 25 % der Personen in einem Studienarm eingenommen wird, Imbalancen zwischen den Vergleichsarmen bei folgenden Substanzklassen, mit jeweils häufiger Verabreichung im Vergleichsarm: Anxiolytika, Beta-Lactam-Antibiotika und Penicilline, Zusatzstoffe für Intravenös-Lösungen, Intravenös-Lösungen, andere Mineralstoffzusätze, Kalium und Sulfonamide und Trimethoprim.

Tabelle 12: Begleitmedikation nach Substanzklassen für den Auswertungszeitraum „unter Behandlung“¹⁾ (eingenommen von ≥ 25 % der Personen in einem Studienarm) in der Studie SHP620-303

Studie SHP620-303 Begleitmedikation nach Substanzklassen	Maribavir N = 234 n (%)	IAT N = 116 n (%)
Antidepressiva	49 (20,9)	29 (25,0)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	65 (27,8)	40 (34,5)
Systemische Antimykotika	96 (41,0)	51 (44,0)
Antithrombotische Wirkstoffe	112 (47,9)	63 (54,3)
Anxiolytikum	51 (21,8)	42 (36,2)
Betablocker	100 (42,7)	43 (37,1)
Beta-Lactam-Antibiotika, Penicilline	44 (18,8)	35 (30,2)
Calcium	69 (29,5)	35 (30,2)
Systemische Kortikosteroide, Plain	177 (75,6)	84 (72,4)
Direkt wirkende antivirale Wirkstoffe	130 (55,6)	58 (50,0)
Arzneimittel bei Obstipation	54 (23,1)	36 (31,0)
Arzneimittel bei Magengeschwüren und gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)	190 (81,2)	92 (79,3)
High-ceiling-Diuretika	62 (26,5)	27 (23,3)
Hypnotika und Sedativa	54 (23,1)	33 (28,4)
Zusatzstoffe für Intravenös-Lösungen	44 (18,8)	40 (34,5)
Intravenös-Lösungen	45 (19,2)	35 (30,2)
Immunstimulanzien	44 (18,8)	32 (27,6)
Immunsuppressiva	216 (92,3)	109 (94,0)
Insuline und Analoga	66 (28,2)	25 (21,6)
Lipidsenker, Plain	79 (33,8)	37 (31,9)
Multivitamine, Plain	48 (20,5)	29 (25,0)
Opioide	58 (24,8)	39 (33,6)
Andere Analgetika und Antipyretika	107 (45,7)	57 (49,1)
Andere Mineralstoffzusätze	112 (47,9)	72 (62,1)
Kalium	49 (20,9)	44 (37,9)
Selektive Calciumkanalblocker mit hauptsächlich vaskulären Effekten	86 (36,8)	41 (35,3)
Sulfonamide und Trimethoprim	127 (54,3)	76 (65,5)
Vitamin A und D, inkl. Kombinationen der beiden	94 (40,2)	42 (36,2)

¹⁾ Der Auswertungszeitraum „unter Behandlung“ beginnt mit Einnahme der Studienmedikation und endet 7 Tage nach Einnahme der letzten Dosis oder 21 Tage nach Einnahme der letzten Dosis, falls Cidofovir eingenommen wird, oder mit Beginn der Maribavir-Rescue-Behandlung bzw. einer anderen CMV-Behandlung.

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie.

3.2 Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität in Studie SHP620-303 werden in Tabelle 13 und Abbildung 1 dargestellt. Zwischen den Studienarmen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für diesen Endpunkt.

Tabelle 13: Gesamtmortalität in der Studie SHP620-303 (Datenschnitt: 14.11.2020)

Studie SHP620-303 Gesamtmortalität ¹⁾	Maribavir N = 235 ²⁾	IAT N = 117 ²⁾
Tod jeglicher Ursache, n (%)	27 (11,5)	13 (11,1)
Zensierungen ³⁾ , n (%)	208 (88,5)	104 (88,9)
Zensierungsgrund ³⁾	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer in Tagen (min; max)	141,0 (1; 217)	141,0 (1; 286)
Mediane Überlebensdauer in Tagen [95%-KI]	182,0 [177,0; n. b.]	n. e. [186,0; n. b.]
Hazard Ratio ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	1,14 [0,55; 2,36]; 0,65	

¹⁾ Die Gesamtmortalität wurde unabhängig davon analysiert, ob eine Rescue-Therapie oder alternative Anti-CMV-Medikation gegeben wurde.

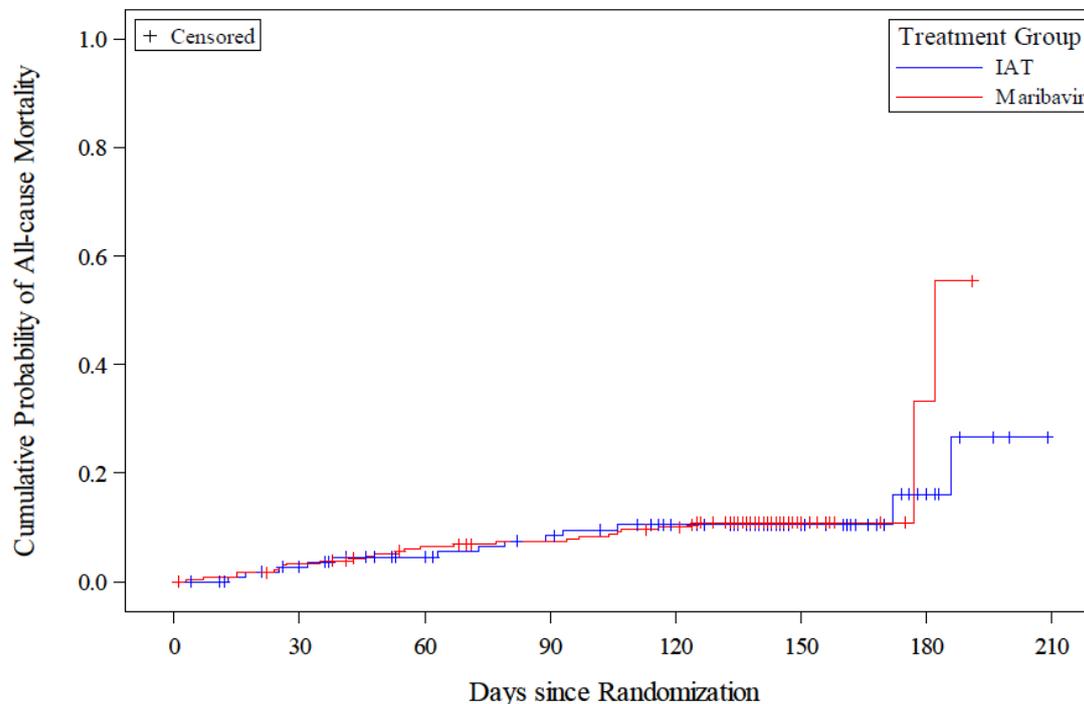
²⁾ ITT-Population.

³⁾ Personen, die zur letzten Studienvisite noch lebten, aus der Studie ausgeschieden oder in der Nachbeobachtung verloren gegangen sind, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

⁴⁾ Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren „Transplantationstyp“ und „Baseline-CMV-DNA-Konzentration“.

⁵⁾ Zweiseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode.

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.



Number at Risk

IAT	117	107	97	91	81	31	10	3
Maribavir	235	225	214	209	202	13	3	1

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zur Gesamtmortalität der ITT-Population der Studie SHP620-303 zum Datenschnitt 14.11.2020

3.3 Morbidität

Infektionskontrolle

Die Ergebnisse zur Infektionskontrolle in Studie SHP620-303 werden in Tabelle 14 dargestellt. Für den primären Endpunkt, die Infektionskontrolle zu Woche 8, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Maribavir. Dies ist auch für das Aufrechterhalten der Infektionskontrolle zu Woche 20 der Fall. Der Anteil fehlender Werte ist für die Infektionskontrolle lediglich zu Woche 8 berichtet und liegt im Maribavir-Arm bei 17 Personen (7,2 %), im Kontrollarm bei 24 Personen (20,5 %).

Tabelle 14: Infektionskontrolle in der Studie SHP620-303 (Datenschnitt: 14.11.2020)

Studie SHP620-303 Infektionskontrolle	Maribavir N = 235 ¹⁾	IAT N = 117 ¹⁾
<i>Infektionskontrolle, Woche 8, n (%)²⁾³⁾</i>		
Responder	131 (55,7)	28 (23,9)
Non-Responder	104 (44,3)	89 (76,1)
<i>Gründe für Non-Response</i>		
Infektionskontrolle nicht erreicht	60 (25,5)	18 (15,4)
Randomisiert, aber keine Studienmedikation verabreicht	1 (0,4)	1 (0,9)
Maribavir-Rescue Therapie	0	22 (18,8)
Alternative Anti-CMV-Therapie	26 (11,1)	24 (20,5)
Fehlende CMV-DNA-Werte	17 (7,2)	24 (20,5)
Aufgrund von frühem Studienabbruch	16 (6,8)	21 (17,9)
Anderer Grund, aber verbleib in Studie	1 (0,4)	3 (2,6)
Relatives Risiko für Responder [95%-KI] ⁵⁾ ; p-Wert ⁴⁾	2,37 [1,69; 3,34]; < 0,001	
<i>Aufrechterhalten der Infektionskontrolle, Woche 20, n (%)⁵⁾⁶⁾</i>		
Responder	44 (18,7)	11 (9,4)
Non-Responder	191 (81,3)	106 (90,6)
<i>Gründe für Non-Response, n (%)</i>	k. A.	k. A.
Relatives Risiko für Responder [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	2,10 [1,14; 3,89]; 0,012	

¹⁾ ITT-Population.

²⁾ Infektionskontrolle zu Woche 8: CMV-DNA-Konzentration von < 137 IU/ml (untere Quantifizierungsgrenze) im Blutplasma, in zwei aufeinanderfolgenden Proben zu Woche 7 und 8.

³⁾ Primärer Endpunkt.

⁴⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach „Transplantationstyp“ und „Baseline-CMV-DNA-Konzentration“. Nur Personen mit Angaben zu beiden Stratifizierungsfaktoren wurden in die Analyse eingeschlossen.

⁵⁾ Die Auswertung erfolgte post hoc.

⁶⁾ Aufrechterhalten der Infektionskontrolle: Nach einer Infektionskontrolle zu Woche 8 liegen keine 2 aufeinanderfolgenden CMV-DNA-Messwerte zu Woche 19 und 20 > 137 IU/ml vor.

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall.

In einer konservativeren Sensitivitätsanalyse wird die Infektionskontrolle zu Woche 8 unabhängig von der Gabe einer alternativen CMV-Medikation im Kontrollarm in der ITT-Population analysiert. Hierbei sind im Maribavir-Arm 131 Responder (55,7 %) und im Kontrollarm 41 (35 %). Der p-Wert ist zugunsten von Maribavir gegenüber IAT statistisch signifikant (< 0,001).

Symptomkontrolle (ergänzend)

Die Ergebnisse zur Symptomkontrolle in Studie SHP620-303 werden in Tabelle 15 ergänzend dargestellt. Zwischen den Studienarmen zeigen sich zu Woche 8 keine statistisch signifikanten Unterschiede für diesen Endpunkt; zu Woche 20 zeigt sich basierend auf dem p-Wert ein statistisch signifikanter Unterschied, das Konfidenzintervall schließt jedoch die 1 ein. In Tabelle 16 wird das Auftreten einer gewebeinvasiven CMV-Erkrankung oder eines CMV-Syndroms deskriptiv berichtet.

Tabelle 15: Symptomkontrolle¹⁾ (ergänzend dargestellt) in der Studie SHP620-303
(Datenschnitt: 14.11.2020)

Studie SHP620-303 Symptomkontrolle ¹⁾	Maribavir N = 235 ²⁾	IAT N = 117 ²⁾
<i>Symptomkontrolle, Woche 8, n (%)³⁾</i>		
Responder	224 (95,3)	109 (93,2)
Non-Responder	11 (4,7)	8 (6,8)
Gründe für Non-Response, n (%)	k. A.	k. A.
Relatives Risiko für Responder [95%-KI]; p-Wert ³⁾⁴⁾		
1,03 [0,97; 1,09]; 0,36		
<i>Aufrechterhalten der Symptomkontrolle, Woche 20, n (%)³⁾</i>		
Responder	211 (89,8)	96 (82,1)
Non-Responder	24 (10,2)	21 (17,9)
Gründe für Non-Response, n (%)	k. A.	k. A.
Relatives Risiko für Responder [95%-KI]; p-Wert ³⁾⁴⁾		
1,1 [1; 1,21]; 0,036		

¹⁾ Asymptomatische Studienteilnehmende zu Baseline, durften im Studienverlauf keine gewebeinvasive CMV-Erkrankung oder kein CMV-Syndrom entwickeln. Bei symptomatischen Studienteilnehmenden zu Baseline sollte die gewebeinvasive CMV-Erkrankung bzw. das CMV-Syndrom abklingen oder sich verbessern.

²⁾ ITT-Population.

³⁾ Die Auswertung erfolgte post hoc.

⁴⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach „Transplantationstyp“ und „Baseline CMV-DNA Konzentration“. Nur Personen mit Angaben zu beiden Stratifizierungsfaktoren wurden in die Analyse eingeschlossen.

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 16: Neu auftretende CMV-Erkrankung: Gewebeinvasive CMV-Erkrankung und CMV-Syndrom (ergänzend dargestellt) in der Studie SHP620-303 (Datenschnitt: 14.11.2020)

Studie SHP620-303 Neu auftretende CMV-Erkrankung	Maribavir N = 235	IAT N = 117 ¹⁾
<i>Gewebeinvasive CMV-Erkrankung, n (%)</i>		
Baseline	12 (5,1)	1 (0,9)
Woche 8	7 (3,0)	3 (2,6)
Woche 12	2 (0,9)	1 (0,9)
Woche 16	1 (0,4)	2 (1,7)
Woche 20	1 (0,4)	0
<i>CMV-Syndrom (ergänzend), n (%)</i>		
Baseline	10 (4,3)	3 (2,6)
Woche 8	0	0
Woche 12	3 (1,3)	0
Woche 16	0	0
Woche 20	0	0

¹⁾ Nicht gemeinsam für Personen berichtet, die nicht in den Rescue-Arm gewechselt sind und diejenigen, die gewechselt sind. 22 Personen, die in den Maribavir-Rescue-Arm gewechselt sind, sind nicht von der Darstellung umfasst.

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie.

Transplantat-Endpunkte

Die Transplantat-Endpunkte in Studie SHP620-303 werden in Tabelle 17 deskriptiv dargestellt.

Tabelle 17: Transplantat-Endpunkte in der Studie SHP620-303 (Datenschnitt: 14.11.2020)

Studie SHP620-303 Transplantat-Endpunkte¹⁾	Maribavir N = 235²⁾	IAT N = 117²⁾
<i>Transplantationstyp zu Baseline, n (%)</i>		
SOT	142 (60,4)	69 (59,0)
HSCT	93 (39,6)	48 (41,0)
SOT, n	142	69
<i>Akute Abstoßung bei SOT³⁾, n (%)</i>		
Ja	9 (6,3)	7 (10,1)
Nein	132 (93,0)	62 (89,9)
Fehlend	1 (0,7)	0
<i>Chronische Abstoßung bei SOT³⁾, n (%)</i>		
Ja	0	0
Nein	141 (99,3)	69 (100,0)
Fehlend	1 (0,7)	0
<i>Transplantat-Verlust, n (%)</i>		
Ja	1 (0,4)	0
Nein	232 (98,7)	112 (95,7)
Fehlend	2 (0,9)	5 (4,3)
HSCT, n	93	48
<i>GVHD bei HSCT³⁾, n (%)</i>		
Ja	25 (26,9)	18 (37,5)
Nein	67 (72,0)	25 (52,1)
Fehlend	1 (1,1)	5 (10,4)

¹⁾ Die Ergebnisse zu Transplantat-Endpunkten wurden, den Angaben im SAP folgend, im Studienbericht deskriptiv dargestellt. Die Transplantat-Endpunkte wurden unabhängig davon analysiert, ob eine Rescue-Therapie oder alternative Anti-CMV-Medikation gegeben wurde.

²⁾ ITT-Population.

³⁾ Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Personen innerhalb dieser Kategorie (HSCT bzw. SOT).

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; GVHD: Graft-versus-Host-Erkrankung; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; ITT: Intention-to-Treat; SAP: Statistischer Analyseplan; SOT: Solide Organtransplantation.

EQ-5D-VAS

Die Rücklaufquoten der EQ-5D-VAS sind zu gering (< 70 %) und weisen große Unterschiede (> 15 %) zwischen den Studienarmen auf. Auf eine Darstellung des EQ-5D-VAS in der Nutzenbewertung wird daher verzichtet.

3.4 Lebensqualität

Die Rücklaufquoten des SF-36 sind zu gering (< 70 %) und weisen große Unterschiede (> 15 %) zwischen den Studienarmen auf. Auf eine Darstellung des SF-36 in der Nutzenbewertung wird daher verzichtet.

3.5 Sicherheit

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie SHP620-303 betrug für den Kontrollarm 141 Tage (min; max: 1; 286) und auch für den Maribavir-Arm 141 Tage (min max: 1; 217). Die mediane Behandlungsdauer in der Studie SHP620-303 unterschied sich zwischen den Studienarmen und betrug für den Kontrollarm 34 Tage (min; max: 4; 64) und für den Maribavir-Arm 57 Tage (min; max: 2; 64). Es liegen die Daten des finalen Datenschnitts vom 14.11.2020 vor.

Alle UE wurden ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Anschließend wurden ausschließlich SUE und UE, die im Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen, bis zum Ende der Follow-up-Phase erhoben. Ausgewertet wurden UE jedoch ab Einnahme der Studienmedikation bis Ende der Studie bzw. bis Einnahme von Maribavir im Rescue-Arm. Dies traf im IAT-Arm auf 22 Personen (19 %) zu (vgl. Tabelle 9).

Zusammenfassung der UE

Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen in der Studie SHP620-303 während des gesamten Auswertungszeitraums¹⁾; Sicherheitspopulation

Studie SHP620-303 Ergebnisse der Nebenwirkungen <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	Maribavir N = 234 <i>n (%)</i>	IAT N = 116 <i>n (%)</i>
UE	232 (99,1)	112 (96,6)
Schwere UE	104 (44,4)	55 (47,4)
SUE	131 (56,0)	63 (54,3)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ²⁾³⁾	31 (13,2)	37 (31,9)

¹⁾ Der gesamte Auswertungszeitraum (exkl. Maribavir-Rescue-Arm) beginnt mit Einnahme der Studienmedikation und endet mit Ende der Studie bzw. mit Einnahme von Maribavir für Personen im Rescue-Arm.

²⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation im Maribavir-Arm bis eine CMV-Infektion mit ZNS-Beteiligung vorlag oder bei Gabe einer der nicht erlaubten Begleitmedikationen. Im Kontrollarm erhielten die Studienteilnehmenden die Studienmedikation bis zum Abbruch der Kontrollmedikation nach ärztlicher Einschätzung oder bei unzureichendem Ansprechen und/oder Unverträglichkeit. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

³⁾ Diskrepante Angaben im Vergleich zu Tabelle 9.

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term (Inzidenz \geq 10 %)
Tabelle 19: UE mit Inzidenz \geq 10 % in der Studie SHP620-303 während des gesamten Auswertungszeitraums¹⁾; Sicherheitspopulation

Studie SHP620-303 UE mit Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Maribavir N = 234 <i>n (%)</i>	IAT N = 116 <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	89 (38,0)	48 (41,4)
Anämie	34 (14,5)	19 (16,4)
Neutropenie ²⁾	39 (16,7)	30 (25,9)
Herzerkrankungen	21 (9,0)	12 (10,3)
Augenerkrankungen	32 (13,7)	18 (15,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	145 (62,0)	68 (58,6)
Abdominalschmerz	24 (10,3)	8 (6,9)
Diarrhö ²⁾	73 (31,2)	28 (24,1)
Übelkeit ²⁾	68 (29,1)	35 (30,2)
Erbrechen ²⁾	47 (20,1)	27 (23,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	112 (47,9)	59 (50,9)
Fatigue	37 (15,8)	16 (13,8)
Peripheres Ödem	27 (11,5)	14 (12,1)
Fieber	36 (15,4)	26 (22,4)
Erkrankungen des Immunsystems	44 (18,8)	25 (21,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	165 (70,5)	67 (57,8)
Cytomegalievirus-Infektionsreaktivierung	32 (13,7)	6 (5,2)
Cytomegalievirus-Virämie	40 (17,1)	12 (10,3)
Verletzungen, Vergiftungen u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	39 (16,7)	14 (12,1)
Untersuchungen	101 (43,2)	46 (39,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	91 (38,9)	48 (41,4)
Verminderter Appetit	23 (9,8)	13 (11,2)
Hypokaliämie	13 (5,6)	14 (12,1)
Hypomagnesiämie	14 (6,0)	15 (12,9)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	66 (28,2)	31 (26,7)
Erkrankungen des Nervensystems	150 (64,1)	47 (40,5)
Schwindel	20 (8,5)	12 (10,3)
Dysgeusie ²⁾	88 (37,6)	6 (5,2)
Kopfschmerzen	30 (12,8)	21 (18,1)
Psychiatrische Erkrankungen	32 (13,7)	14 (12,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	58 (24,8)	37 (31,9)
Akute Nierenverletzung	35 (15,0)	16 (13,8)

Studie SHP620-303 UE mit Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Maribavir N = 234 <i>n (%)</i>	IAT N = 116 <i>n (%)</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	81 (34,6)	40 (34,5)
Husten	22 (9,4)	13 (11,2)
Dyspnoe	25 (10,7)	10 (8,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	64 (27,4)	18 (15,5)
Gefäßerkrankungen	48 (20,5)	19 (16,4)

¹⁾ Der gesamte Auswertungszeitraum (exkl. Maribavir-Rescue-Arm) beginnt mit Einnahme der Studienmedikation und endet mit Ende der Studie bzw. mit Einnahme von Maribavir für Personen im Rescue-Arm.

²⁾ Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term (Inzidenz \geq 5%)

Tabelle 20: SUE, die bei \geq 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie SHP620-303 für den gesamten Auswertungszeitraum¹⁾; Sicherheitspopulation

Studie SHP620-303 SUE bei \geq 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Maribavir N = 234 <i>n (%)</i>	IAT N = 116 <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (5,1)	10 (8,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (8,5)	8 (6,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (8,5)	5 (4,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	80 (34,2)	28 (24,1)
Cytomegalievirus-Virämie	12 (5,1)	3 (2,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (6,8)	10 (8,6)
Akute Nierenverletzung	13 (5,6)	6 (5,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (6,8)	10 (8,6)

¹⁾ Der gesamte Auswertungszeitraum (exkl. Maribavir-Rescue-Arm) beginnt mit Einnahme der Studienmedikation und endet mit Ende der Studie bzw. mit Einnahme von Maribavir für Personen im Rescue-Arm.

Abkürzungen: IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 21: UE von besonderem Interesse in der Studie SHP620-303 für den gesamten Auswertungszeitraum¹⁾²⁾; Sicherheitspopulation

Studie SHP620-303 UE von besonderem Interesse <i>AESI-Klasse</i>	Maribavir N = 234 <i>n (%)</i>	IAT N = 116 <i>n (%)</i>
Transplantatabstoßung (akut, chronisch oder Transplantatversagen) ³⁾	16 (6,8)	9 (7,8)
GVHD ³⁾	27 (11,5)	14 (12,1)
Immunsuppressivum-Spiegel erhöht	22 (9,4)	2 (1,7)
Invasive fungale oder bakterielle oder virale Erkrankungen	78 (33,3)	31 (26,7)
Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö	107 (45,7)	57 (49,1)
Neutropenie	45 (19,2)	36 (31,0)
Geschmacksbeeinträchtigung	109 (46,6)	7 (6,0)
Gewebeinvasive CMV-Erkrankung und CMV-Syndrom	16 (6,8)	8 (6,9)

¹⁾ Der gesamte Auswertungszeitraum (exkl. Maribavir-Rescue-Arm) beginnt mit Einnahme der Studienmedikation und endet mit Ende der Studie bzw. mit Einnahme von Maribavir für Personen im Rescue-Arm.

²⁾ Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

³⁾ Die Angaben zu Transplantatabstoßung und GVHD unterscheiden sich zwischen der Darstellung unter den Transplantat-Endpunkten in Tabelle 17 und den AESI.

Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; CMV: Cytomegalievirus; GVHD: Graft-versus-Host-Erkrankung; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Maribavir

Maribavir (Livtency®) 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. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 400 mg (2 Tabletten mit je 200 mg) zweimal täglich, d. h. eine Tagesdosis von 800 mg für 8 Wochen.

Für die Bewertung liegen Daten der zulassungsbegründenden Studie SHP620-303 vor. In der Studie wurden entsprechend des Anwendungsgebiets erwachsene Personen mit einer refraktären CMV-Infektion (mit oder ohne Resistenz) nach einer soliden Organtransplantation oder hämatopoetischen Stammzelltransplantation eingeschlossen. Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien lag eine CMV-Infektion bei einem CMV-DNA-Screening-Wert ≥ 2.730 IU/ml im Vollblut oder ≥ 910 IU/ml im Plasma vor. Die Wahl des Schwellenwerts konnte nicht extern verifiziert werden. Eine refraktäre CMV-Infektion wurde in der Studie 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. Laut EPAR entspricht dies nicht der aktuellen Definition von refraktärer CMV-Infektion. Vielmehr sollte eine refraktäre CMV-Infektion definiert sein als „CMV-Virämie, die nach einer mindestens 14-tägigen Behandlungsdauer ansteigt ($> 1 \log_{10}$ Anstieg in CMV-DNA-Level)“ und Personen mit persistierenden (< 1.000 IU/ml) und nachgewiesenen, aber nicht quantifizierbaren (< 137 IU/ml) CMV-DNA-Titern sollten nicht als refraktär angesehen werden [2,3]. Laut Ein- und Ausschlusskriterien konnten Personen ab 12 Jahren eingeschlossen werden, in die Studie wurden final aber nur Personen ab 18 Jahren eingeschlossen.

Die in der Studie eingesetzte Dosierung stimmt mit der empfohlenen Maribavir-Anwendung gemäß Fachinformation überein. Bis auf 11 Personen sind alle Studienteilnehmenden in Studienzentren in Europa oder Nordamerika behandelt worden.

4.2 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die pivotale Studie SHP620-303, einer multizentrischen, unverblindeten, randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Maribavir im Vergleich zu einer vom Prüfarzt bzw. Prüfarztin zugewiesenen Anti-CMV-Therapie (Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir) bei Patientinnen und Patienten mit einer refraktären CMV-Infektion (mit oder ohne Resistenz) nach einer SOT oder HSCT. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach „Transplantationstyp“ und „Baseline-CMV-DNA-Konzentration“. Die Studie umfasst eine Screening-Phase (bis zu 2 Wochen), die 8-wöchige Behandlungsperiode und eine 12-wöchige Follow-up-Phase. Patientinnen und Patienten im Kontrollarm hatten die Möglichkeit nach mindestens 3 der 8 Behandlungswochen, wenn a priori definierte Kriterien eines Nichtansprechens erfüllt wurden, in den Maribavir-Rescue-Arm zu wechseln, wo sie für bis zu 8 Wochen behandelt wurden und anschließend 12 Wochen nachbeobachtet wurden. Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit von Maribavir über 20 Wochen hinaus sind nicht möglich.

Die Studie ist beendet. Es liegt der finale Studienbericht vom 10.02.2021 sowie ein Erratum vom 13.04.2021 vor.

Studiencharakteristika

In der Studie SHP620-303 umfasste die ITT-Population im Maribavir-Arm 235 Personen und im Kontrollarm, wo eine ärztlich festgelegte Therapie (IAT) verabreicht wurde, 117 Personen. In den Studienarmen hat jeweils eine Person keine Medikation erhalten, weshalb in die Sicherheitspopulation 234 bzw. 116 Patientinnen und Patienten mit einer refraktären CMV-Infektion eingeschlossen sind. Die Beobachtungsdauer in der Studie war im Median mit 141 Tagen zwischen den Armen identisch (Spanne_{Maribavir}: 1–217; Spanne_{IAT}: 1–286). Die mediane Behandlungsdauer der Studienarme unterschied sich (Maribavir: 57 Tage (Spanne: 2–64) vs. IAT: 34 Tage (Spanne: 4–64)).

Die Stratifizierungsfaktoren „Baseline-CMV-DNA-Konzentration“ und „Transplantationstyp“ sind zwischen den Studienarmen ausgeglichen. Die meisten Patientinnen und Patienten hatten zu Baseline eine niedrige (Vollblut < 27.300 und \geq 2.730 IU/ml; Plasma < 9.100 und \geq 910 IU/ml) CMV-DNA-Konzentration (Maribavir: 65 %; IAT: 73 %). Außerdem lag bei den meisten Patientinnen und Patienten zu Baseline eine asymptomatische CMV-Infektion vor (Maribavir: 214 Personen (91 %); IAT: 109 Personen (93 %)). Eine gewebeinvasive CMV-Erkrankung zu Baseline hatte im Kontrollarm nur 1 Person (1 %), während im Maribavir-Arm 12 Personen (5 %) eine solche Erkrankung hatten. Das CMV-Syndrom, welches nur bei SOT auftritt, war bei 10 Personen (4 %) im Maribavir-Arm und bei 7 (6 %) im Kontrollarm zu Baseline festgestellt worden.

Bezüglich der Resistenzsituation zu Baseline zeigten sich keine großen Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 11). Anzumerken ist jedoch, dass von den 56 Studienteilnehmenden, die im Kontrollarm mit Ganciclovir bzw. Valganciclovir behandelt wurden, über die Hälfte (57 %) gegenüber Ganciclovir bzw. Valganciclovir resistent war. Es ist möglich, dass Personen im Kontrollarm mit Resistenz gegenüber der Therapie nicht der Versorgung angemessen therapiert wurden, da ein Ansprechen dieser Personen auf einen Wirkstoff, gegenüber dem sie resistent waren, erschwert erscheint.

Studienmedikation

In der 8-wöchigen Behandlungsphase wurden im Interventionsarm 400 mg Maribavir zweimal täglich verabreicht. Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Im Kontrollarm hatte das Prüfpersonal die Auswahl zwischen einem oder zwei der folgenden Wirkstoffe: Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir (die Kombination von Foscarnet und Cidofovir war nicht erlaubt). Die Dosis wurde vom Prüfpersonal festgelegt und konnte im Laufe der Studie angepasst werden. Ein Therapiewechsel oder die Hinzunahme von Therapien nach Randomisierung waren laut Protokoll nicht erlaubt. Maribavir und Valganciclovir werden oral verabreicht; Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir werden intravenös verabreicht.

In der Studie wurden Personen mit schwerem Erbrechen, Durchfall oder anderen schweren Magen-Darm-Erkrankungen innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation, welches die Verabreichung oraler/enteraler Medikamente ausschließt, ausgeschlossen. Vor allem vor dem Hintergrund, dass Maribavir oral verabreicht wird, die meisten Arzneimittel, die im Kontrollarm zur Verfügung stehen, aber intravenös verabreicht werden, kann eine Selektion zugunsten von Maribavir nicht ausgeschlossen werden.

Die mediane Behandlungsdauer im Maribavir-Arm betrug 57 Tage (Spanne: 2–64) und im Kontrollarm 34 Tage (Spanne: 4–64). Ein frühzeitiger Therapieabbruch wurde im Kontrollarm bei 68 % und im Maribavir-Arm bei 22 % der Studienteilnehmenden beobachtet. Der häufigste Grund für den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation waren im Kontrollarm UE, was auf 36 Personen (31 %) zutraf, und im Maribavir-Arm war der häufigste Grund eine fehlende Wirksamkeit (21 Personen (9 %)), (Tabelle 9). Die 8-wöchige Behandlungsphase wurde im Maribavir-Arm von 208 Personen (89 %) abgeschlossen, im Kontrollarm nur von 59 Personen (50 %).

Aus den Studienergebnissen geht hervor, dass einem Teil der Patientinnen und Patienten im Interventions- und im Kontrollarm eine alternative Anti-CMV-Therapie verabreicht wurde. Welche Kriterien für die Entscheidung des Wechsels auf eine Alternativtherapie herangezogen wurden und welche Medikation hiervon umfasst ist, konnte nicht identifiziert werden.

Bewertung der Validität der Studie und Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet. Zudem ergeben sich folgende weitere Limitationen:

Die Möglichkeit für Personen aus dem Kontrollarm nach mindestens 3 Wochen der 8-wöchigen Studienbehandlung in den Maribavir-Rescue-Arm zu wechseln wurde aus ethischen Gründen erlaubt, erschwert im Hinblick auf das ITT-Prinzip allerdings die Interpretation der Ergebnisse. Zudem sind der hohe Anteil an Therapieabbrüchen im Kontrollarm (68 %), der nicht erlaubte Therapiewechsel und ein großer Anteil therapieresistenter Personen (27 % des Kontrollarms gegenüber Ganciclovir/Valganciclovir) im Kontrollarm, Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nur eingeschränkt möglich ist. Darüber hinaus ist unklar, ob ein Wechsel auf eine alternative Anti-CMV-Therapie für beide Studienarme jederzeit möglich war und welche Kriterien diesem Wechsel zugrundeliegen. Eine weitere Unsicherheit ist, dass es keinen einheitlich validierten, etablierten Schwellenwert für das Vorliegen einer CMV-Infektion gibt, sowie dass die Definition einer refraktären CMV-Infektion in der Studie möglicherweise nicht den aktuellen Standards entspricht [3].

4.3 Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Maribavir und IAT vor. Im Maribavir-Arm verstarben 27 Personen (12 %) und im Kontrollarm 13 Personen (11 %).

4.4 Morbidität

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet. In der Endpunktkategorie „Morbidität“ werden für die Nutzenbewertung die Endpunkte „Infektionskontrolle“, „Gewebeinvasive CMV-Erkrankung“ und „Transplantat-Endpunkte“ berücksichtigt. Die Endpunkte „Symptomkontrolle“ und „CMV-Syndrom“ sind nur ergänzend dargestellt und werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Patientenrelevanz als unklar bewertet wurde (siehe Kapitel 2.3.2.). Auf eine Darstellung der EQ-5D-VAS wird in der Nutzenbewertung verzichtet, da die Rücklaufquoten der EQ-5D-VAS zu gering (< 70 %) waren und große Unterschiede (> 15 %) zwischen den Studienarmen aufwiesen.

Infektionskontrolle

Für den Endpunkt „Infektionskontrolle zu Woche 8“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Maribavir gegenüber IAT vor (RR = 2,37; 95%-KI: [1,69; 3,34]). Dies wird in einer konservativeren Sensitivitätsanalyse bestätigt, bei der die Infektionskontrolle zu Woche 8 unabhängig von der Gabe einer alternativen CMV-Medikation im Kontrollarm in der ITT-Population analysiert wird. Für das Aufrechterhalten der Infektionskontrolle ab Woche 8 zum Studienende in Woche 20 liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Maribavir gegenüber IAT vor (RR = 2,10; 95%-KI: [1,14; 3,89]). Im Studienverlauf zeigte sich auch zu Woche 12 und 16 ein signifikanter Effekt zugunsten von Maribavir. Der Anteil an Respondern sinkt allerdings von 131 (56 %) in Woche 8 im Maribavir-Arm auf 53 (23 %) in Woche 12 und auf 44 (19 %) in Woche 16 und 20. Auch im Kontrollarm sinkt der Anteil der Responder schnell von 28 (24 %) in Woche 8 auf 12 (10 %) in Woche 12 und 16 und auf 11 (9 %) in Woche 20.

Bezüglich des Aufrechterhaltens der Infektionskontrolle ist aufgrund der Operationalisierung des Endpunkts lediglich eine Aussage zum Aufrechterhalten des Effekts zu den konkreten Erhebungszeitpunkten zu Woche 12, 16 und 20 möglich. Ob die Personen, die zu den jeweiligen Wochen eine Infektionskontrolle aufwiesen, auch in den Wochen zuvor konstant unter dem festgelegten Schwellenwert lagen, ist nicht abschließend feststellbar. Außerdem liegt der Anteil fehlender Werte lediglich für Woche 8 vor.

Für die Analyse der Infektionskontrolle wurden Patientinnen und Patienten auch als Responder gezählt, wenn zwischen 2 CMV-DNA-Werten unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze (< 137 IU/ml) ein oder zwei Werte fehlten. Daher wäre es möglich, dass in der Studie der Anteil der Responder überschätzt wurde. Dies wird aber als unwahrscheinlich angesehen, da angenommen wird, dass eine solche Konstellation selten vorliegt.

Für die Infektionskontrolle und das Aufrechterhalten der Infektionskontrolle werden zwischenzeitliche Ereignisse wie der Wechsel zu einer alternativen Anti-CMV-Therapie, Studienabbruch und fehlende CMV-DNA-Werte und der Wechsel der Kontrollgruppe in den Maribavir-Rescue-Arm als Non-Responder gewertet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung des Endpunkts durch zwischenzeitliche Ereignisse besteht. Die fehlende Verblindung verstärkt diesen Effekt möglicherweise zusätzlich.

Das Verzerrungspotential für die Infektionskontrolle wird als hoch eingeschätzt. Das ergibt sich aus dem Anteil fehlender Werte, welche für Woche 8 berichtet sind, sowie aus den möglichen Verzerrungen durch zwischenzeitliche Ereignisse (wie der Wechsel zu einer alternativen Anti-CMV-Therapie, Studienabbruch, fehlende CMV-DNA-Werte, der Wechsel der Personen im Kontrollarm in den Maribavir-Rescue-Arm). Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt „Infektionskontrolle“ ein signifikanter Vorteil für Maribavir. Die Limitationen der Auswertungen, wie der Anteil fehlender Werte sowie die Responder-Definition, gilt es dabei zu berücksichtigen.

Gewebeinvasive CMV-Erkrankung

Die Zahl der neu auftretenden gewebeinvasiven CMV-Erkrankungen zu Woche 8, 12, 16 und 20 liegen zwischen 7 (im Maribavir-Arm) und 0 und scheinen zwischen den Armen ausgeglichen zu sein (Tabelle 16). Aufgrund der geringen Fallzahl können die Ergebnisse nicht sinnvoll interpretiert werden. Zudem sind in den Ereigniszahlen für den Kontrollarm nur diejenigen Personen eingeschlossen, die nicht in den Rescue-Arm gewechselt sind. Dies kann zu einer Verzerrung zugunsten von Maribavir führen, ist im vorliegenden Fall jedoch unwahrscheinlich. Es ist ebenfalls unklar, ob die Diagnose einer gewebeinvasiven CMV-Erkrankung mittels einer Biopsie erfolgte, da auch die Möglichkeit bestand ein anderes Verfahren zu verwenden.

Transplantat-Endpunkte

Die Transplantat-Endpunkte in Studie SHP620-303 werden in Tabelle 17 deskriptiv dargestellt. Eine akute Transplantatabstoßung bei SOT lag bei 9 mit Maribavir und bei 7 mit IAT behandelten Personen vor und scheint sich somit nicht maßgeblich zwischen den Studienarmen zu unterscheiden. Ein Transplantatverlust wurde bei 1 Person im Maribavir-Arm festgestellt. GVHD wurde bei 25 Personen mit HSCT (27 %) im Maribavir-Arm und bei 18 (38 %) im Kontrollarm diagnostiziert. Somit hat ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten mit HSCT im Kontrollarm eine GVHD bekommen. Das Verzerrungspotential für die Transplantat-Endpunkte wird als hoch eingeschätzt, da keine adäquate Verblindung erfolgte und der Endpunkt als nicht objektiv messbar eingeschätzt wurde (siehe Tabelle 8).

4.5 Lebensqualität

Die Rücklaufquoten des SF-36 sind zu gering (< 70 %) und weisen große Unterschiede (> 15 %) zwischen den Studienarmen auf. Auf eine Darstellung des SF-36 in der Nutzenbewertung wurde daher verzichtet.

4.6 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich auf den Auswertungszeitraum, der mit Einnahme der Studienmedikation beginnt und mit Ende der Studie bzw. mit Einnahme von Maribavir für Personen im Rescue-Arm endet. Alle UE wurden ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Anschließend wurden ausschließlich SUE und UE, die im Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen, bis zum Ende der Follow-up-Phase erhoben.

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie SHP620-303 betrug in beiden Studienarmen 141 Tage (Spanne_{Maribavir}: 1–217; Spanne_{IAT}: 1–286). Für die Analysen zur Sicherheit sind diese Angaben nur bedingt heranziehbar, da in die Beobachtungsdauer auch die 22 Personen (19 %) aus dem Kontrollarm eingeschlossen sind, die in den Rescue-Arm gewechselt sind. Diese wurden für die Analysen zur Sicherheit nur bis zum Wechsel in den Maribavir-Rescue-Arm berücksichtigt. So kann es sein, dass die mediane Gesamtbeobachtungsdauer der Studie von 141 Tagen im Kontrollarm länger ist als die mediane Beobachtungsdauer in Bezug auf die Sicherheitsauswertungen, da die Personen, die ab Woche 3 in den Rescue-Arm gewechselt sind, später mit der Behandlung begonnen haben und eventuell länger beobachtet wurden. Die mediane Behandlungsdauer in der Studie SHP620-303 betrug für den Kontrollarm 34 Tage (min; max: 4; 64) und für den Maribavir-Arm 57 Tage (min; max: 2; 64). Neben dem Wechsel von 22 Personen aus dem Kontrollarm in den Maribavir-Rescue-Arm, könnte eine mögliche Begründung für die unterschiedliche Behandlungsdauer der höhere Anteil an Therapieabbrüchen im Kontrollarm sein (Maribavir: 22 %; IAT: 68 %). Aus den unterschiedlichen Behandlungszeiten könnte eine Verzerrung zuungunsten von Maribavir entstehen.

Aufgrund dieser Limitationen sind die Daten der Sicherheitsauswertungen nur bedingt miteinander zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Außerdem kann dadurch, dass Personen im Kontrollarm nach Wechsel in den Maribavir-Rescue-Arm nicht mehr in der Sicherheitsauswertung berücksichtigt werden, eine unvollständige Erfassung aufgrund von potentiell informativen Gründen vorliegen und nicht von einer Auswertung im Sinne des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Das Verzerrungspotential für die Sicherheitsbewertung wird als hoch eingestuft.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Zusammenfassung der UE

Fast alle Personen der Sicherheitspopulation hatten mindestens ein UE während der Studie (Maribavir: 232 (99 %); IAT: 112 (97 %)). SUE traten in beiden Studienarmen bei etwas mehr als der Hälfte der Personen auf (Maribavir: 131 (56 %); IAT: 63 (54 %)). Somit traten SUE in beiden Armen häufiger auf als schwere UE (Maribavir: 104 (44 %); IAT: 55 (47 %)), was daran liegen kann, dass SUE länger erhoben wurden oder dass, sollte ein Ereignis im Laufe der Zeit in verschiedene Kategorien fallen, die Kategorie mit dem höchsten Schweregrad erfasst wurde. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, hatten im Maribavir-Arm 31 Personen (13 %) und im Kontrollarm 37 (32 %).

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term (Inzidenz \geq 10 %)

Besonders häufige UE jeglichen Schweregrads, die bei mindestens der Hälfte der Personen in einem der Studienarme auftraten, waren: „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Erkrankungen des Nervensystems“. Für die meisten UE jeglichen Schweregrads werden die Unterschiede zwischen dem Maribavir-Arm und dem Kontrollarm basierend auf der deskriptiven Darstellung als gering eingeschätzt. Größere Unterschiede zwischen den Studienarmen lagen für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Dysgeusie“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ vor (Tabelle 19).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die Verteilung der SUE zwischen den Studienarmen war relativ ausgeglichen. Am häufigsten traten SUE in der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Hierfür war der Unterschied mit 34,2 % im Maribavir-Arm und 24,1 % im Kontrollarm ebenfalls am Größten.

Bezüglich der AESI zeigt sich ein größerer Unterschied bei „Geschmacksbeeinträchtigungen“. Diese waren mit 46,6 % im Maribavir-Arm deutlich häufiger als im Kontrollarm (6 %). „Neutropenie“ trat im Kontrollarm etwas häufiger auf, ein erhöhter Immunsuppressivum-Spiegel war dagegen im Maribavir-Arm häufiger.

Eine abschließende Einschätzung zur Sicherheit ist aufgrund der fehlenden Verblindung und inadäquater Auswertungen nicht möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Maribavir (Livtency®) ist zugelassen für die 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. Die Nutzenbewertung von Maribavir basiert auf der zulassungsbegründenden Studie SHP620-303, einer multizentrischen, unverblindeten, randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Maribavir im Vergleich zu einer vom Prüfpersonal zugewiesenen Anti-CMV-Therapie (IAT: Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir) bei Patientinnen und Patienten mit einer refraktären CMV-Infektion (mit oder ohne Resistenz) nach SOT oder HSCT.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Maribavir ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie SHP620-303

Studie SHP620-303 ¹⁾ Zusammenfassende Darstellung d. Ergebnisse	Maribavir N = 235 ²⁾		IAT N = 117 ²⁾		Wirkstoff vs. Komparator	Effekt
Mortalität						
Endpunkt	N ³⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	N ³⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	
Gesamtmortalität	235	182 [177; n. b.]; 27 (11,5)	117	n. e. [186; n. b.]; 13 (11,1)	1,14 [0,55; 2,36]; 0,65	↔
Morbidität						
Endpunkt	N ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾⁶⁾	
Infektionskontrolle						
Infektionskontrolle, Woche 8 ⁷⁾⁸⁾	235	131 (55,7)	117	28 (23,9)	2,37 [1,69; 3,34]; < 0,001	↑
Aufrechterhalten der Infektionskontrolle, Woche 20 ⁹⁾	235	44 (18,7)	117	11 (9,4)	2,10 [1,14; 3,89]; 0,012	↑

Studie SHP620-303 ¹⁾ Zusammenfassende Darstellung d. Ergebnisse	Maribavir N = 235 ²⁾		IAT N = 117 ²⁾		Wirkstoff vs. Komparator	Effekt
Neu auftretende gewebeinvasive CMV-Erkrankung						
Baseline	235	12 (5,1)	117 ¹⁰⁾	1 (0,9)	k. A.	n. b.
Woche 8	235	7 (3,0)	117 ¹⁰⁾	3 (2,6)	k. A.	n. b.
Woche 12	235	2 (0,9)	117 ¹⁰⁾	1 (0,9)	k. A.	n. b.
Woche 16	235	1 (0,4)	117 ¹⁰⁾	2 (1,7)	k. A.	n. b.
Woche 20	235	1 (0,4)	117 ¹⁰⁾	0	k. A.	n. b.
Baseline	235	12 (5,1)	117 ¹⁰⁾	1 (0,9)	k. A.	n. b.
Transplantat-Endpunkte						
Akute Abstoßung bei SOT	142	9 (6,3)	69	7 (10,1)	k. A.	n. b.
Chron. Abstoßung bei SOT	142	0	69	0	k. A.	n. b.
Transplantat-Verlust	235	1 (0,4)	117	0	k. A.	n. b.
GVHD bei HSCT	93	25 (26,9)	48	18 (37,5)	k. A.	n. b.
Sicherheit¹¹⁾						
<i>Endpunkt¹²⁾</i>	<i>N¹³⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N¹³⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Effektschätzer</i>	
Schwere UE ¹⁴⁾	234	104 (44,4)	116	55 (47,4)	k. A.	n. b.
SUE	234	131 (56,0)	116	63 (54,3)	k. A.	n. b.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	234	31 (13,2)	116	37 (31,9)	k. A.	n. b.

¹⁾ Datenschnitt (laut EPAR): 14.11.2020.

²⁾ ITT-Population.

³⁾ Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

⁴⁾ Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren „Transplantationstyp“ und „Baseline-CMV-DNA-Konzentration“; zweiseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode.

⁵⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach „Transplantationstyp“ und „Baseline-CMV-DNA-Konzentration“.

⁶⁾ Die Auswertung erfolgte post hoc.

⁷⁾ Infektionskontrolle zu Woche 8: CMV-DNA-Konzentration < 137 IU/ml (untere Quantifizierungsgrenze) im Blutplasma, in 2 aufeinanderfolgenden Proben zu Woche 7 und 8.

⁸⁾ Primärer Endpunkt.

⁹⁾ Aufrechterhalten der Infektionskontrolle: Nach einer Infektionskontrolle liegen keine 2 aufeinanderfolgenden CMV-DNA-Messwerte zu Woche 19 und 20 > 137 IU/ml vor. Studienwoche 20 entspricht dem Studienende.

¹⁰⁾ Nicht gemeinsam für Personen berichtet, die nicht in den Rescue-Arm gewechselt sind und diejenigen, die gewechselt sind. 22 Personen, die in den Maribavir-Rescue-Arm gewechselt sind, sind nicht von der Darstellung umfasst.

¹¹⁾ Der gesamte Auswertungszeitraum (exkl. Maribavir-Rescue-Arm) beginnt mit Einnahme der Studienmedikation und endet mit Ende der Studie bzw. mit Einnahme von Maribavir für Personen im Rescue-Arm.

¹²⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

¹³⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden (Sicherheitspopulation).

¹⁴⁾ Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; EPAR: European Public Assessment Report; GVHD: Graft-versus-Host-Erkrankung; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bewertbar; n. e.: nicht erreicht; SOT: Solide Organtransplantation; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **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.
2. **Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, et al.** Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2019;68(8):1420-1426.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Livtency: European public assessment report EMEA/H/C/005787/0000 [online]. 15.09.2022. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 08.12.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/livtency-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. **Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DfV).** Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie; S2k-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 093 - 002. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 08.12.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/093-002_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-allogene-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Prävention-Therapie_2019-06.pdf.
5. **Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al.** International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(1):4-10.
6. **Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al.** National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):389-401 e381.
7. **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. *Clin Infect Dis* 2017;64(1):87-91.
8. **Ljungman P, Griffiths P, Paya C.** Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clinical infectious diseases* 2002;34(8):1094-1097.
9. **Shire.** 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 (HP620-303); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2020.
10. **Shire.** 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 (SHP620-303); clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.
11. **Shire.** 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 (SHP620-303); protocol [unveröffentlicht]. 2018.
12. **Shire.** 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 (SHP620-303); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
 13. **Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, Hingorani S, Horn T, Huber E, et al.** NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(4):589-603.
 14. **Takeda.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Maribavir/ Refraktäre CMV-Infektion und/oder -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) nach HSCT oder SOT; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 24.11.2022.
 15. **Takeda.** Livtency 200 mg Filmtabletten [online]. 11.2022. Berlin: Rote Liste Service. [Zugriff: 08.12.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.