

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung 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

Dossierbewertung vom 1. März 2023

Datum des Amendments: 4. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Fragestellung	5
3 Liste der verwendeten Quellen	5
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Sicherheit	6
5 Zusammenfassung.....	13
Referenzen	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ergebnisse der Nebenwirkungen in der Studie SHP620-303 für den Zeitraum während der Behandlung; Sicherheitspopulation	6
Tabelle 2:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie SHP620-303 für den Zeitraum während der Behandlung; Sicherheitspopulation	7
Tabelle 3:	Schwere UE, die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie SHP620-303 für den Zeitraum während der Behandlung; Sicherheitspopulation	9
Tabelle 4:	SUE, die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie SHP620-303 für den Zeitraum während der Behandlung; Sicherheitspopulation	10
Tabelle 5:	UE von besonderem Interesse in der Studie SHP620-303 für den für den Zeitraum während der Behandlung; Sicherheitspopulation	11

Abkürzungsverzeichnis

CMV	Cytomegalievirus
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IAT	Ärztlich festgelegte Therapie (Investigator Assigned Treatment)
N	Anzahl
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SOT	Solide Organtransplantation
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen: 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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 24. November 2022 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie SHP620-303 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um 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 Nutzenbewertung wurde am 1. März 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 12. April 2023 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der UA Arzneimittel bat um eine Nachbewertung der Sicherheitsauswertung der in Modul 4 des Nutzendossiers dargestellten Daten. Mit der Stellungnahme wurden keine ergänzenden Sicherheitsdaten eingereicht.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 24.11.2022 durch den pU mit Modul 4 des Herstellerdossiers vorlegten Post-hoc-Ereigniszeitanalysen zu den entsprechenden Sicherheitsendpunkten dargestellt und bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Maribavir wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Herstellerdossier [6]
- Studienbericht [2,3,4,5]
- Nutzenbewertung zum Wirkstoff Maribavir [1]

4 Ergebnisse

Für Ausführungen zur Methodik der Studie SHP620-303 sowie zu den Studiencharakteristika wird auf die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Maribavir verwiesen [1].

Die nachfolgend dargestellten Ereigniszeitanalysen wurden post hoc für den Zeitraum während der Behandlung (Personen werden am Ende der Behandlung zu verschiedenen Zeitpunkten zensiert: 21 Tage nach Ende der Behandlung mit Cidofovir, 7 Tage nach Ende der Behandlung mit allen anderen Anti-CMV-Therapien oder ab Start der Rescue-Therapie bzw. einer anderen CMV-Therapie) berechnet. Es liegen keine Sicherheitsauswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) eingingen.

4.1 Sicherheit

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Tabelle 1: Ergebnisse der Nebenwirkungen in der Studie SHP620-303 für den Zeitraum während der Behandlung¹⁾; Sicherheitspopulation

Studie SHP620-303 Ergebnisse der Nebenwirkungen	Maribavir N = 234		IAT N = 116		Maribavir vs. IAT
	Personen m. Ereignis n (%)	Median ²⁾ [95%-KI] Tage	Personen m. Ereignis n (%)	Median ²⁾ [95%-KI] Tage	Hazard Ratio ³⁾ [95%-KI] p-Wert ⁴⁾
UE	228 (97,4)	4 [1; 10]	106 (91,4)	5 [1,5; 16]	-
Schwere UE	75 (32,1)	n. e. [43, n. e.]	44 (37,9)	n. e. [15; n. e.]	0,6 [0,4; 0,9] 0,014
SUE	90 (38,5)	n. e. [29, n. e.]	43 (37,1)	63,0 [19, n. e.]	0,8 [0,5; 1,1] 0,19
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁵⁾	31 (13,2)	n. e.	37 (31,9)	n. e. [19; n. e.]	0,3 [0,2; 0,5] < 0,001

¹⁾ Personen werden am Ende der Behandlung zu verschiedenen Zeitpunkten zensiert: 21 Tage nach Ende der Behandlung mit Cidofovir, 7 Tage nach Ende der Behandlung mit allen anderen Anti-CMV-Therapien, ab Start der Rescue-Therapie bzw. einer anderen CMV-Therapie. Liegt bei einer Person bis zum Ende des Auswertungszeitraums kein UE der analysierten Kategorie vor, wird diese am Ende des Auswertungszeitraums zensiert.

²⁾ Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen.

³⁾ Post-hoc-Berechnung: Hazard Ratio basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, keine Angabe zur Stratifizierung.

⁴⁾ Post-hoc-Berechnung der p-Werte basierend auf einem Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode.

⁵⁾ 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.

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term (Inzidenz $\geq 10\%$)
Tabelle 2: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie SHP620-303 für den Zeitraum während der Behandlung¹; Sicherheitspopulation

Studie SHP620-303 UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Maribavir N = 234		IAT N = 116		Maribavir vs. IAT
	Personen m. Ereignis n (%)	Median ²⁾ [95%-KI] Tage	Personen m. Ereignis n (%)	Median ²⁾ [95%-KI] Tage	Hazard Ratio ³⁾ [95%-KI] p-Wert ⁴⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	135 (57,7)	50 [19; n. e.]	48 (41,4)	55 [17; n. e.]	1,1 [0,8; 1,5] 0,73
CMV-Virämie	24 (10,3)	n. e.	6 (5,2)	n. e.	0,9 [0,4; 2,2] 0,83
Erkrankungen des Nervensystems	133 (56,8)	23 [2; n. e.]	31 (26,7)	n. e. [35; n. e.]	2,5 [1,7; 3,7] < 0,001
Dysgeusie ⁵⁾	87 (37,2)	n. e. [5; n. e.]	4 (3,4)	n. e.	12,5 [4,6; 34,1] < 0,001
Kopfschmerzen	19 (8,1)	n. e.	15 (12,9)	n. e.	0,5 [0,2; 1,0] 0,034
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	118 (50,4)	56 [11; n. e.]	57 (49,1)	52 [8; n. e.]	0,9 [0,6; 1,2] 0,39
Übelkeit ⁵⁾	50 (21,4)	n. e.	25 (21,6)	n. e. [46; n. e.]	0,8 [0,5; 1,3] 0,44
Diarrhö ⁵⁾	44 (18,8)	n. e.	24 (20,7)	n. e. [62; n. e.]	0,7 [0,4; 1,1] 0,12
Erbrechen ⁵⁾	33 (14,1)	n. e.	19 (16,4)	n. e.	0,7 [0,4; 1,2] 0,21
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	81 (34,6)	n. e. [30; n. e.]	43 (37,1)	63 [14; n. e.]	0,7 [0,5; 1,0] 0,073
Fatigue	28 (12,0)	n. e.	10 (8,6)	n. e.	1,2 [0,6; 2,5] 0,62
Fieber	24 (10,3)	n. e.	17 (14,7)	n. e.	0,5 [0,3; 1,0] 0,042
Untersuchungen	80 (34,2)	n. e. [31; n. e.]	26 (22,4)	n. e. [48; n. e.]	1,2 [0,8; 1,9] 0,33
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	67 (28,6)	n. e. [43; n. e.]	31 (26,7)	n. e. [18; n. e.]	0,8 [0,5; 1,3] 0,42
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	66 (28,2)	n. e. [42; n. e.]	42 (36,2)	n. e. [16; n. e.]	0,6 [0,4; 0,9] 0,006
Anämie	29 (12,4)	n. e.	14 (12,1)	n. e.	0,8 [0,4; 1,5] 0,45
Neutropenie ⁵⁾	22 (9,4)	n. e.	26 (22,4)	n. e. [53; n. e.]	0,3 [0,2; 0,6] < 0,001

Studie SHP620-303 UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Maribavir N = 234		IAT N = 116		Maribavir vs. IAT
	Personen m. Ereignis n (%)	Median ²⁾ [95%-KI] Tage	Personen m. Ereignis n (%)	Median ²⁾ [95%-KI] Tage	Hazard Ratio ³⁾ [95%-KI] p-Wert ⁴⁾
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55 (23,5)	n. e. [62; n. e.]	22 (19,0)	n. e.	1,0 [0,6; 1,6] 0,93
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	48 (20,5)	n. e.	24 (20,7)	n. e. [49; n. e.]	0,7 [0,5; 1,2] 0,23
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	47 (20,1)	n. e.	8 (6,9)	n. e.	2,2 [1,1; 4,7] 0,032
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	40 (17,1)	n. e.	31 (26,7)	n. e. [35; n. e.]	0,5 [0,3; 0,8] 0,002
Erkrankungen des Immunsystems	30 (12,8)	71 [71; 71]	9 (7,8)	n. e.	1,3 [0,6; 2,7] 0,54
Gefäßerkrankungen	28 (12,0)	n. e.	14 (12,1)	n. e.	0,7 [0,4; 1,4] 0,35
Psychiatrische Erkrankungen	27 (11,5)	n. e.	13 (11,2)	n. e.	0,8 [0,4; 1,5] 0,49
Verletzungen, Vergiftungen u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	24 (10,3)	n. e.	5 (4,3)	n. e.	1,7 [0,6; 4,5] 0,28

¹⁾ Personen werden am Ende der Behandlung zu verschiedenen Zeitpunkten zensiert: 21 Tage nach Ende der Behandlung mit Cidofovir, 7 Tage nach Ende der Behandlung mit allen anderen Anti-CMV-Therapien, ab Start der Rescue-Therapie bzw. einer anderen CMV-Therapie. Liegt bei einer Person bis zum Ende des Auswertungszeitraums kein UE der analysierten Kategorie vor, wird diese am Ende des Auswertungszeitraums zensiert.

²⁾ Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen.

³⁾ Post-hoc-Berechnung: Hazard Ratio basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, keine Angabe zur Stratifizierung.

⁴⁾ Pos-hoc-Berechnung der p-Werte basierend auf einem Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode.

⁵⁾ Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. e.: nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis.

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

Tabelle 3: Schwere UE, die bei \geq 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie SHP620-303 für den Zeitraum während der Behandlung¹⁾; Sicherheitspopulation

Studie SHP620-303 Schwere UE mit Inzidenz \geq 5 % <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Maribavir N = 234		IAT N = 116		Maribavir vs. IAT
	Personen m. Ereignis n (%)	Median ²⁾ [95%-KI] Tage	Personen m. Ereignis n (%)	Median ²⁾ [95%-KI] Tage	Hazard Ratio ³⁾ [95%-KI] p-Wert ⁴⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (12,8)	n. e.	11 (9,5)	n. e.	1,0 [0,5; 2,0] 0,96
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (7,3)	n. e.	21 (18,1)	n. e.	0,3 [0,2; 0,6] < 0,001
Neutropenie ⁵⁾	4 (1,7)	n. e.	12 (10,3)	n. e.	0,1 [0,0; 0,4] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (5,1)	n. e.	3 (2,6)	n. e.	1,6 [0,4; 5,5] 0,49
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (5,1)	n. e.	2 (1,7)	n. e.	2,6 [0,6; 11,5] 0,21

¹⁾ Personen werden am Ende der Behandlung zu verschiedenen Zeitpunkten zensiert: 21 Tage nach Ende der Behandlung mit Cidofovir, 7 Tage nach Ende der Behandlung mit allen anderen Anti-CMV-Therapien, ab Start der Rescue-Therapie bzw. einer anderen CMV-Therapie. Liegt bei einer Person bis zum Ende des Auswertungszeitraums kein UE der analysierten Kategorie vor, wird diese am Ende des Auswertungszeitraums zensiert.

²⁾ Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen.

³⁾ Post-hoc-Berechnung: Hazard Ratio basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, keine Angabe zur Stratifizierung.

⁴⁾ Pos-hoc-Berechnung der p-Werte basierend auf einem Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode.

⁵⁾ Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. e.: nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis.

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

Tabelle 4: 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 Zeitraum während der Behandlung¹⁾; Sicherheitspopulation

Studie SHP620-303 SUE mit Inzidenz \geq 5 % <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Maribavir N = 234		IAT N = 116		Maribavir vs. IAT
	Personen m. Ereignis n (%)	Median ²⁾ [95%-KI] Tage	Personen m. Ereignis n (%)	Median ²⁾ [95%-KI] Tage	Hazard Ratio ³⁾ [95%-KI] p-Wert ⁴⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	53 (22,6)	n. e. [66; n. e.]	17 (14,7)	n. e.	1,1 [0,6; 1,9] 0,8
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (5,6)	n. e.	6 (5,2)	n. e.	0,8 [0,3; 2,1] 0,63
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (5,1)	n. e.	3 (2,6)	n. e.	1,3 [0,4; 4,6] 0,69
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (3,8)	n. e.	7 (6,0)	n. e.	0,5 [0,2; 1,2] 0,12
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (3,8)	n. e.	6 (5,2)	n. e.	0,6 [0,2; 1,8] 0,39

¹⁾ Personen werden am Ende der Behandlung zu verschiedenen Zeitpunkten zensiert: 21 Tage nach Ende der Behandlung mit Cidofovir, 7 Tage nach Ende der Behandlung mit allen anderen Anti-CMV-Therapien, ab Start der Rescue-Therapie bzw. einer anderen CMV-Therapie. Liegt bei einer Person bis zum Ende des Auswertungszeitraums kein UE der analysierten Kategorie vor, wird diese am Ende des Auswertungszeitraums zensiert.

²⁾ Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen.

³⁾ Post-hoc-Berechnung: Hazard Ratio basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, keine Angabe zur Stratifizierung.

⁴⁾ Pos-hoc-Berechnung der p-Werte basierend auf einem Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode.

Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. e.: nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Tabelle 5: UE von besonderem Interesse in der Studie SHP620-303 für den für den Zeitraum während der Behandlung¹⁾; Sicherheitspopulation

Studie SHP620-303 UE von besonderem Interesse <i>AESI-Klasse</i>	Maribavir N = 234		IAT N = 116		Maribavir vs. IAT
	Personen m. Ereignis n (%)	Median ²⁾ [95%-KI] Tage	Personen m. Ereignis n (%)	Median ²⁾ [95%-KI] Tage	Hazard Ratio ³⁾ [95%-KI] p-Wert ⁴⁾
Transplantatabstoßung⁵⁾ UE ⁶⁾	8 (3,4)	n. e.	3 (2,6)	n. e.	0,9 [0,2; 3,4] 0,86
Schwere UE	2 (0,9)	n. e.	0	n. e.	148 x 10 ⁵ [0,0; n. e.] 0,41
GVHD UE ⁶⁾	21 (9,0)	n. e.	5 (4,3)	n. e.	1,5 [0,6; 4,1] 0,39
Schwere UE	3 (1,3)	n. e.	0	n. e.	133 x 10 ⁵ [0,0; n. e.] 0,36
Immunsuppressivum-Spiegel erhöht UE ⁶⁾	21 (9,0)	n. e.	1 (0,9)	n. e.	9,8 [1,3; 72,5] 0,006
Schwere UE	2 (0,9)	n. e.	0	n. e.	155 x 10 ⁵ [0,0; n. e.] 0,37
Invasive fungale o. bakterielle o. virale Erkrankungen UE ⁶⁾	55 (23,5)	n. e. [64,0; n. e.]	22 (19,0)	n. e.	1,0 [0,6; 1,6] 0,87
Schwere UE	15 (6,4)	n. e.	6 (5,2)	n. e.	1,0 [0,4; 2,5] 0,94
Übelkeit, Erbrechen u. Diarrhö UE ⁶⁾	78 (33,3)	n. e. [24; n. e.]	44 (37,9)	n. e. [15; n. e.]	0,7 [0,5; 1,0] 0,08
Schwere UE	5 (2,1)	n. e.	0	n. e.	149 x 10 ⁵ [0; n. e.] 0,18
Neutropenie UE ⁶⁾	24 (10,3)	n. e.	30 (25,9)	n. e. [34; n. e.]	0,3 [0,2; 0,5] < 0,001
Schwere UE	5 (2,1)	n. e.	16 (13,8)	n. e.	0,1 [0,0; 0,3] < 0,001
Geschmacksbeeinträchtigung UE ⁶⁾	108 (46,2)	n. e. [2; n. e.]	5 (4,3)	n. e.	13,3 [5,4; 32,6] < 0,001
Schwere UE	1 (0,4)	n. e.	0	n. e.	147 x 10 ⁵ [0; n. e.] 0,55
Gewebeinvasive CMV-Erkrankung und CMV-Syndrom UE ⁶⁾	8 (3,4)	n. e.	4 (3,4)	n. e.	0,7 [0,2; 2,3] 0,54
Schwere UE	4 (1,7)	n. e.	2 (1,7)	n. e.	0,7 [0,1; 3,9] 0,69

- ¹⁾ Personen werden am Ende der Behandlung zu verschiedenen Zeitpunkten zensiert: 21 Tage nach Ende der Behandlung mit Cidofovir, 7 Tage nach Ende der Behandlung mit allen anderen Anti-CMV-Therapien, ab Start der Rescue-Therapie bzw. einer anderen CMV-Therapie. Liegt bei einer Person bis zum Ende des Auswertungszeitraums kein UE der analysierten Kategorie vor, wird diese am Ende des Auswertungszeitraums zensiert.
- ²⁾ Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen.
- ³⁾ Post-hoc-Berechnung: Hazard Ratio basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, keine Angabe zur Stratifizierung.
- ⁴⁾ Pos-hoc-Berechnung der p-Werte basierend auf einem Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Methode.
- ⁵⁾ Akut, chronisch oder Transplantatversagen.
- ⁶⁾ Unabhängig vom Schweregrad.

Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; CMV: Cytomegalievirus; GVHD: Graft-versus-Host-Erkrankung; IAT: Ärztlich festgelegte Therapie; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis.

5 Zusammenfassung

Die in diesem Amendment dargestellten Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich auf den Zeitraum während der 8-wöchigen Behandlung, der mit Einnahme der Studienmedikation beginnt und 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 endet. Die Studie SHP620-303 umfasste insgesamt 20 Wochen. 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.

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. Zwar wurden in die Beobachtungsdauer auch die 22 Personen (19 %) aus dem Kontrollarm eingeschlossen, die in den Rescue-Arm gewechselt sind, allerdings wurden diese für die Analysen zur Sicherheit nur bis zum Wechsel in den Maribavir-Rescue-Arm berücksichtigt. So kann es sein, dass die Beobachtungsdauer für die Sicherheitsdaten nicht der Beobachtungsdauer der gesamten Studie entspricht. Ein Unterschied in der Beobachtungszeit der Sicherheitsanalysen zwischen den Studienarmen kann so nicht eingeschätzt werden.

Die mediane Behandlungsdauer in der Studie SHP620-303 betrug für den Kontrollarm 34 Tage (Spanne: 4–64) und für den Maribavir-Arm 57 Tage (Spanne: 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.

Auf aggregierter Ebene zeigte sich in den Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Vorteil für Maribavir bei schweren UE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Ebenso zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Maribavir auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) bei „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (UE und schwere UE) sowie „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (UE) und auf Ebene der Preferred Terms (PT) bei „Neutropenie“ (UE und schwere UE), „Kopfschmerzen“ (UE) und „Fieber“ (UE). Ein statistisch signifikanter Vorteil für den Kontrollarm zeigte sich auf SOC-Ebene bei „Erkrankungen des Nervensystems“ (UE) sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (UE) und auf PT-Ebene bei „Dysgeusie“ (UE). Die meisten Personen im Maribavir-Arm litten an Infektionen und parasitären Erkrankungen (58 %). Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (49 %) traten im Kontrollarm am häufigsten auf. Von den 8 prädefinierten UE von besonderem Interesse (AESI) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Maribavir bei „Neutropenie“ (UE und schwere UE) und für den Kontrollarm bei „Immunsuppressivum-Spiegel erhöht“ (UE) und „Geschmacksbeeinträchtigung“ (UE). Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie bei den anderen dargestellten UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Neben den bereits genannten Limitationen, die Beobachtungs- und Behandlungsdauer betreffen sowie die fehlende Kontrolle für die Ereignisse der Grunderkrankung, liegen weitere Einschränkungen vor. Da Personen im Kontrollarm nach Wechsel in den Maribavir-Rescue-Arm nicht mehr in der Sicherheitsauswertung berücksichtigt werden, kann eine unvollständige Erfassung aufgrund von potentiell informativen Gründen vorliegen. Zusätzlich besteht eine Ungleichheit zwischen den Studienarmen in Bezug auf Datenverfügbarkeit durch den Wechsel in den Rescue-Arm, aber auch durch den hohen Anteil an Therapieabbrüchen im Kontrollarm. So haben im Kontrollarm 68 % und im Maribavir-Arm 22 % die Therapie frühzeitig abgebrochen und die 8-wöchige Behandlungsphase wurde im Maribavir-Arm von 208 Personen (89 %) abgeschlossen, im Kontrollarm nur von

59 Personen (50 %). Der verkürzte Auswertungszeitraum sowie die unterschiedlichen Zeitpunkte der Zensierung je nach Studienmedikation, führen ebenfalls zu Unsicherheiten.

Die Kritikpunkte der Nutzenbewertung in Bezug auf die Sicherheitsauswertungen bleiben insgesamt weiterhin bestehen und das Verzerrungspotential für die Sicherheitsauswertungen wird als hoch bewertet. Gründe hierfür sind, eine mögliche unvollständige Erfassung aufgrund von potentiell informativen Gründen und die fehlende Verblindung der Studie. Aufgrund des unterschiedlichen Auswertungszeitraums in der Nutzenbewertung und im Amendment kommt es allerdings zu Abweichungen der Ereigniszahlen und ein direkter Vergleich ist nicht möglich. In der Nutzenbewertung wurden die Sicherheitsergebnisse für den gesamten Auswertungszeitraum dargestellt, welcher mit Einnahme der Studienmedikation beginnt und mit Ende der Studie bzw. mit Einnahme von Maribavir für Personen im Rescue-Arm endet; diese lagen lediglich deskriptiv vor. Auf aggregierter Ebene zeigten sich in beiden Studienarmen mehr schwere UE und SUE für den in der Nutzenbewertung dargestellten gesamten Studienzeitraum als für den Zeitraum während der Behandlung. Dies deutet darauf hin, dass SUE und schwere UE während der gesamten Studie aufgetreten sind. Der pU gibt keine Rationale an, weshalb für die vorgelegten Ereigniszeitanalysen nur ein verkürzter Erfassungszeitraum herangezogen wurde. Bei den Gesamtraten ergibt sich dadurch bspw. bei den SUE ein geringerer numerischer (nachteiliger) Unterschied für Maribavir bei den Häufigkeiten zwischen den Armen, bei den schweren UE hingegen ein größerer (vorteilhafter) Unterschied für Maribavir. Eine Interpretation der Sicherheitsergebnisse ist aufgrund aller hier diskutierten Limitationen stark eingeschränkt.

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Maribavir [online]. Berlin (GER): G-BA; 2023. [Zugriff: 26.04.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/906/#nutzenbewertung>.
2. **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); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2020.
3. **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.
4. **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.
5. **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.
6. **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.