



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstr. 13

10623 Berlin

22. März 2023

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eines Arzneimittels für seltene Leiden (Orphan Drug)

Maribavir

veröffentlicht am 1. März 2023

Vorgangsnummer 2022-12-01-D-898

IQWiG Bericht Nr. 1516

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Maribavir (Liftencity®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Präemptive Therapie
 4. 3. 2. 2. CMV-Erkrankung
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Mit Maribavir (Liftensity®) wird ein weiteres Arzneimittel für Cytomegalievirus (CMV)-Infektionen bewertet. Maribavir ist zugelassen zur Therapie einer CMV-Infektion, CMV-Reaktivierungen und/oder -Erkrankung die refraktär und/oder resistent gegenüber mindestens einer vorausgegangenen Therapie mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet bei Patientinnen und Patienten (Pat.) nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) oder einer Transplantation solider Organe. Maribavir hat einen Orphan-Drug-Status, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Maribavir	beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Bei Pat. mit einer refraktären/resistenten CMV-Reaktivierung nach einer allogenen Stammzelltransplantation oder einer Transplantation solider Organe besteht aktuell ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist SHP620-303, eine offene, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Maribavir versus einer CMV-Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei Pat. mit refraktärer/resistenter CMV-Reaktivierung. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Maribavir-Arms.
- Maribavir führte zur statistisch signifikanten Steigerung der kurzfristigen und der nachhaltigen CMV-Infektionskontrolle. Die Mortalitätsrate lag zwischen 11,1 und 11,5% und war zwischen den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich. Ein „Crossover“ zu Maribavir war im Kontrollarm erlaubt und wurde bei 22 Pat. durchgeführt.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag zwischen 44,4 und 47,4% und war zwischen den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich. Unter Maribavir traten vor allem Geschmacksstörungen häufiger auf (37,2%), im Kontrollarm vor allem Leukozyto- und Neutropenie. Studienabbrüche aufgrund von therapiebedingten, unerwünschten Ereignissen waren signifikant seltener im Maribavir- als im Kontrollarm (13,2 vs 31,9%).
- Daten zum Patient-Reported-Outcome und zur Lebensqualität waren aufgrund niedriger Rücklaufquoten, vor allem im Kontrollarm, nur eingeschränkt aussagekräftig.
- Eine klinisch sinnvolle, separate Auswertung der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen von Maribavir bei Pat. nach HSZT und bei Pat. nach Transplantation solider Organe fehlt im Dossier.

Maribavir stellt eine Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit r/r-CMV-Reaktivierungen dar. Neben der Steigerung der Wirksamkeit im Vergleich zu den bisher verfügbaren Arzneimitteln ist das günstigere Nebenwirkungsspektrum und die orale Applizierbarkeit therapeutisch wichtig.

2. Einleitung

Cytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen sind sehr häufig auftretende Ereignisse. Bei immunkompetenten Personen verlaufen sie weitestgehend asymptomatisch. Bei Pat. mit gestörter zellulärer Immunität stel-

len CMV-Infektionen und CMV-Reaktivierungen allerdings eine klinisch relevante Komplikation dar, insbesondere bei Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo HSZT) [1]. Seropositive Pat. haben ohne den Einsatz einer antiviralen Prophylaxe ein Risiko von bis zu 70% für das Auftreten einer CMV-Reaktivierung [2, 3]. Pat. erkranken typischerweise 1-3 Monate nach der Transplantation. Häufigste Organmanifestation einer CMV-Infektion (entsprechend einer CMV-Erkrankung) ist eine Pneumonie. Weitere Manifestationen sind Hepatitis, Enterocolitis, Retinitis, Encephalitis oder Myelosuppression. Unbehandelt beträgt die Mortalität einer CMV-Erkrankung bis zu 60-70% [4, 5].

3. Stand des Wissens

Standard in der allo HSZT war bis zur Zulassung von Letemovir eine präemptive Therapie, bei welcher CMV-Reaktivierungen mittels PCR überwacht und ggf. frühzeitig präemptiv behandelt wurden [6, 7]. Die prophylaktische Gabe von Ganciclovir oder von Valganciclovir reduzierte in klinischen Studien zwar das Risiko einer CMV-Reaktivierung, war aber mit einer klinisch relevanten und einer Therapie-begrenzenden Myelosuppression belastet. Eine signifikante Senkung der Rate von CMV-Infektionen konnte durch den prophylaktischen Einsatz des 2018 zugelassene Letemovir erreicht werden.

Dennoch sind CMV-Seropositivität und eine frühe CMV-Reaktivierung weiterhin mit einer erhöhten Mortalität im Rahmen einer allo HSZT belastet [8-10]. In einer Analyse des *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* bei 9.469 Pat. erhöhte eine frühe CMV-Reaktivierung das relative Mortalitätsrisiko bei den verschiedenen hämatologischen Neoplasien um 27 (RR 1,27) bis 49% (RR 1,49) [11]. Neuere Strategien zur Prophylaxe der GvHD durch frühe Gabe von Cyclophosphamid unmittelbar nach der allo HSZT können das Risiko für eine CMV-Reaktivierung zusätzlich erhöhen [12].

Maribavir gehört zur Klasse der Benzimidazol-Riboside. Es hemmt die CMV UL97-Kinase und stört damit die Synthese viraler DNA, die Genexpression und die Formation von CMV-Kapsiden, sowie den Austritt von Kapsiden aus dem Zellkern. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich von anderen zugelassenen Anti-CMV-Arzneimitteln. Maribavir wird oral in einer Dosis von 400 mg bid appliziert.

Daten der Zulassungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Maribavir zur Prophylaxe der CMV-Reaktivierung

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CMV Infektionskontrolle ² (RR ⁴)	CMV Symptomkontrolle ³ (RR ⁴)	Mortalitätsrate ⁵
Avery, 2022 [13]	r/r-CMV-Infektion, CMV-Reaktivierung oder -Erkrankung	IAT ⁵	Maribavir	352 (2:1)	23,9 vs 55,7 ⁷ 2,373 ⁸ p < 0,001	82,1 vs 90,2 1,103 p = 0,025	11,1 vs 11,5 1,14 n. s. ⁹

¹ N - Anzahl Patienten; ² nach 8 Wochen in %; ³ nach 16 Wochen, in %; ⁴ RR – Risk Ratio; ⁵ Mortalitätsrate, in %; ⁵ Investigator Assigned Treatment / Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁹ n. s. – nicht signifikant;

Maribavir wurde im November 2021 von der FDA für die USA und im November 2022 von der EMA für die EU zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Maribavir

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der Zulassungsstudie war eine CMV-Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit Ganciclovir (i.v.), Valganciclovir (oral), Foscarnet (i.v.) oder Cidofovir (i.v.). Das entspricht dem Stand des Wissens und der Versorgung in Deutschland.

4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die offene, multizentrische, randomisierte, Phase-III-Studie SHP620-303. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. In der Studie wurden 352 Patienten im Verhältnis 2:1 für Maribavir versus einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe randomisiert. Das Patientenkollektiv war folgendermaßen zusammengesetzt:

- nach Transplantation solider Organe	59,9%
o Niere	50,2%
o Lunge	29,4%
o Herz	10,9%
o Leber	3,3%
o andere	1,4%
o Multiple	4,7%
- nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation	40,1%
o allogene	99,3%
o autolog	0,7%

Die im Kontrollarm eingesetzten Arzneimittel verteilen sich wie folgt:

Foscarnet	40,5%
Ganciclovir	24,1%
Valganciclovir	24,1%
Cidofovir	5,2%
Foscarnet/Valganciclovir	3,4%
Foscarnet/Ganciclovir	2,6%

Ein Crossover war dahingehend erlaubt, dass Pat. im Kontrollarm bei Nicht-Ansprechen nach 3 Wochen unter Vergleichstherapie Maribavir erhalten konnten („Rescue-Arm“).

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [13].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Mortalität lag in beiden Armen zwischen 11-12%, ohne statistisch signifikanten Unterschied. 22 Pat. im Kontrollarm erhielten Maribavir bei Nicht-Ansprechen als Rescue-Therapie, entsprechend dem Studienprotokoll.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

4. 3. 2. 1. **Kontrolle der CMV-Infektion**

Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war die Kontrolle der CMV-Infektion, definiert als eine CMV-DNA-Konzentration im Blutplasma <137 IU/ml (LLOQ) an zwei aufeinanderfolgenden Analysen im Abstand von mindestens fünf Tagen. Dieser Endpunkt wurde signifikant häufiger im Maribavir-Arm als im Vergleichsarm erreicht: **55,7** vs **23,9%**, $p < 0,001$.

Die Aufrechterhaltung der CMV-Infektionskontrolle war einer der beiden sekundären Studienendpunkte. Dieser Endpunkt von Woche 8 bis Woche 16 wurde häufiger im Maribavir-Arm erreicht: **18,7** vs **10,3%**, $p = 0,022$.

4. 3. 2. 2. **Symptomkontrolle**

Die im Dossier angegebenen Raten der Symptomkontrolle sind sehr hoch. Dieser sekundäre Endpunkt wurde in Woche 16 häufiger im Maribavir-Arm erreicht: **90,2** vs **82,1%**, $p = 0,025$. Unklar ist allerdings die Bezugsgröße. Nach den Angaben im Dossier hatten nur 29 Pat. der Gesamtstudie (8,2%) eine symptomatische CMV-Erkrankung.

4. 3. 2. 3. **Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Symptomatik und Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen SF-36v2-RCT und EQ-5D VAS erfasst. Die Rücklaufquoten lagen insgesamt relativ niedrig mit deutlichen Unterschieden zuungunsten des Kontrollarms. Bei keinem Parameter zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 3. **Nebenwirkungen**

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag im Maribavir-Arm bei **44,4** vs **47,4%** im Kontrollarm. Häufiger unter Maribavir auftretende unerwünschte Ereignisse waren vor allem Geschmacksstörungen (37,2%). Im Kontrollarm traten vor allem Leukozyto- und Neutropenie vermehrt auf.

Studienabbrüche aufgrund von therapiebedingten, unerwünschten Ereignissen traten signifikant seltener im Maribavir- als im Kontrollarm auf: **13,2** vs **31,9%**.

Unter Maribavir konnte ein Anstieg der Arzneimittel-Spiegel von Immunsuppressiva gemessen werden. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die starke Induktoren bzw. Substrate von CYP3A sind, zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Maribavir führen.

4. 4. **Bericht des G-BA**

Der Bericht ist ausführlich. Vorteile zugunsten von Maribavir werden bei der Kontrolle der CMV-Infektion und bei der Aufrechterhaltung der Infektionskontrolle gesehen. In der Diskussion werden Kritikpunkte aus dem EPAR der EMA aufgegriffen.

5. **Ausmaß des Zusatznutzens**

CMV-Reaktivierungen waren über Dekaden der Alptraum der allogenen Stammzelltransplanteure. Sie resultierten sowohl in einer schwerer Morbidität als in einer hohen Sterblichkeit, und waren damit wesentlich für die nicht-rezidiv-bedingte Sterblichkeit nach einer allo HSZT verantwortlich. Der neue Kinase-Inhibitor Maribavir führte in der Zulassungsstudie zur statistisch signifikanten Steigerung der kurzfristigen und der nachhaltigen CMV-Infektionskontrolle. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind vor allem diese Punkte zu diskutieren:

Definitionen

Die Definition der Therapierefraktärität bei einer CMV-Infektion und die Definition des Ansprechens deckt sich mit den publizierten Empfehlungen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Verteilung der eingesetzten Arzneimittel im Kontrollarm entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Ein Einwand betrifft den Einsatz von Cymeven in dieser Situation. Cymeven wird in der Versorgung regelhaft frühzeitig, d. h. vor allem in der Erstlinie eingesetzt.

Allogene Stammzelltransplantation versus Transplantation solider Organ

Die Patientenkollektive nach einer allo HSZT und nach der Transplantation solider Organe sind sehr unterschiedlich. Ein wesentlicher Grund ist die Intensität der Vortherapien bei der allo HSZT. Hier wäre eine separate Auswertung der beiden Patientenkollektive sinnvoll.

Das betrifft insbesondere auch die Nebenwirkungen. Im Kontrollarm wird eine hohe Rate von Neutropenien beobachtet. Aus der klinischen Erfahrungen erwarten wir, dass diese Komplikation insbesondere im Kollektiv nach allo SZT aufgetreten sind.

Maribavir stellt eine wertvolle Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit r/r-CMV-Reaktivierungen dar. Das Arzneimittel führt zur raschen und nachhaltigen Kontrolle der Infektion, und ist gut verträglich.

6. Literatur

1. Haidar G, Boeckh M, Singh N: Cytomegalovirus infection in solid organ and hematopoietic cell transplantation: state of the evidence. *J Infect Dis* 221:S23–31, 2020. DOI: [10.1093/infdis/jiz454](https://doi.org/10.1093/infdis/jiz454)
2. Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J et al.: Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 91:78–83, 2006. PMID: 16434374
3. Ariza-Heredia EJ, Neshar L, Chemaly RF: Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett* 342:1–8, 2014. DOI: [10.1016/j.canlet.2013.09.004](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.09.004)
4. Chemaly RF, El Haddad L, Winston DJ et al.: Cytomegalovirus (CMV) cell-mediated immunity and CMV infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: the REACT study. *Clin Infect Dis* 71:2365–2374, 2020. DOI: [10.1093/cid/ciz1210](https://doi.org/10.1093/cid/ciz1210)
5. Zakhour J, Allaw F, Haddad SF, Kanj SS: The Ten Most Common Questions on Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Clin Hematol Int*, Dec 29:1-8, 2020. DOI: [10.1007/s44228-022-00025-3](https://doi.org/10.1007/s44228-022-00025-3)
6. Einsele H, Ehninger G, Hebart H et al.: Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood* 86:2815-2820, 1995. PMID: 7670117
7. Boeckh M: Current antiviral strategies for controlling cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: prevention and therapy. *Transpl Infect Dis* 1:165-178, 1999. PMID: 11428987
8. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D et al.: CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from

- the Acute Leukemia Working Party of EBMT. Blood 122:3359–3364, 2013.
<https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-499830>
9. Ljungman P, Brand R, Hoek J et al. for the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation: Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. Clin Infect Dis 59:473-481, 2014. DOI: [10.1093/cid/ciu364](https://doi.org/10.1093/cid/ciu364)
 10. Schmidt-Hieber M, Tridello G, Ljungman P et al.: The prognostic impact of the cytomegalovirus serostatus in patients with chronic hematological malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report from the Infectious Diseases Working Party of EBMT. Ann Hematol 98:1755-1763, 2019. DOI: [10.1007/s00277-019-03669-z](https://doi.org/10.1007/s00277-019-03669-z)
 11. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M et al.: Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. Blood 127:2427-2438, 2016. DOI: [10.1182/blood-2015-11-679639](https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679639)
 12. Goldsmith SR, Bilal Abid M, Auletta JJ et al.: Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. Blood 137:3291-3305, 2021. DOI: [10.1182/blood.2020009362](https://doi.org/10.1182/blood.2020009362)
 13. Avery RK, Alain S, Alexander BD et al.: Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance posttransplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. Clin Infect Dis 75:690-701, 2022. DOI: [10.1093/cid/ciab988](https://doi.org/10.1093/cid/ciab988)
 14. Chemaly RF, Chou S, Einsele H et al.: Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. Clin Infect Dis 68:1420-1426, 2019. DOI: [10.1093/cid/ciy696](https://doi.org/10.1093/cid/ciy696)
 15. European Medicines Agency (EMA). Livtency: European public assessment report EMEA/H/C/005787/0000 [online]. 15.09.2022.
 16. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH et al.: Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. Clin Infect Dis 64:87-91, 2017. DOI: [10.1093/cid/ciw668](https://doi.org/10.1093/cid/ciw668)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Oliver A. Cornely Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln), Prof. Dr. Peter Dreger (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Stammzelltransplantation, Heidelberg), Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Matthias Stelljes (Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A, Bereich KMT, Münster), Dr. Daniel Teschner (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Zentrum für allogene Stammzelltherapien, Würzburg) und Dr. Eva-Maria Wagner-Drouet (Universitätsmedizin Mainz, 3. Medizinische Klinik, Zentrum für Zelluläre Immuntherapie und Stammzelltransplantation, Mainz) erarbeitet.