

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Letermovir (D-1003 + D-999)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. April 2024
von 16:15 Uhr bis 17:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Frénoy (für beide Verfahren)
Frau Walz (für beide Verfahren)
Frau Dr. Brüning (für beide Verfahren)
Herr Seddiqzai (für D-999, Nierentransplantation)
Herr Dr. Ziegler (für 1003, Stammzelltransplantation)

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Dr. Teschner
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité Berlin**:

Herr Prof. Dr. Budde

Angemeldete Teilnehmende der **Uniklinik Köln**:

Herr Prof. Dr. Vehreschild
Frau Dr. Hopff
Herr Dr. Wingen-Heimann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT)**:

Herr Prof. Dr. Stelljes

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Infektiologie, Essen**:

Herr Prof. Dr. Witzke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH**:

Frau Biebornick
Frau Steuber

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 16:15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben Montag, Anhörungstag. Jetzt haben wir zwei Dossiers, zum einen D-999 und D-1003. Es geht um den Wirkstoff Letermovir, zum einen Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung nach Nierentransplantation bei Erwachsenen und Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation – hier geht es um eine Neubewertung nach Überschreiten der 30-Millionen-Euro-Grenze. Das andere ist ein neues Anwendungsgebiet.

Wir haben zwei Dossierbewertungen des IQWiG, die Basis des Stellungnahmeverfahrens sind. Das sind zum einen die vom 7. März 2024 und die vom 11. März 2024. Wir haben zum Dossier 999 Anmerkungen zum einen des pharmazeutischen Unternehmers MSD Sharp & Dohme, von Takeda Pharma, von Herrn Professor Dr. Budde von der Charité und von Herrn Professor Dr. Witzke vom Universitätsklinikum in Essen sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Zum Dossier 1003 haben wir Stellungnahmen von MSD Sharp & Dohme, Takeda Pharma, der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herrn Professor Dr. Vehreschild, Frau Dr. Hopff und Herrn Dr. Wingen-Heimann sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Frau Frénoy, Frau Walz, Frau Dr. Brüning, Herr Seddiqzai und Herr Dr. Ziegler, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Dr. Teschner und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Charité Berlin Herr Professor Dr. Budde – er fehlt –, für die Uniklinik Köln Herr Professor Dr. Vehreschild – er fehlt –, Frau Dr. Hopff und Herr Dr. Wingen-Heimann, für die DAG-HSZT Herr Professor Dr. Stelljes, für die Klinik für Infektiologie in Essen Herr Professor Dr. Witzke – er fehlt –, für Takeda Frau Biebernick und Frau Steuber – Fragezeichen – sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich erteile zunächst dem pU das Wort. Vielleicht kann man für beide Bereiche gemeinsam einführen, danach behandeln wir D-999 und D-1003 nacheinander. – Frau Frénoy, bitte.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir unsere Sicht der Dinge darstellen dürfen. Ich möchte Ihnen zunächst meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen: Nadine Walz, verantwortlich für Antiinfektiva im Bereich Market Access, Dr. Lukas Ziegler und Suleyman Seddiqzai vom Bereich HTA, die maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich waren, und Dr. Janina Brüning vom Bereich Antiinfektiva Medizin. Mein Name ist Edith Frénoy, ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Wie Professor Hecken sagte, tauschen wir uns heute zu zwei Anwendungsgebieten von Letermovir aus, zum einen Letermovir als CMV-Prophylaxe nach einer Nierentransplantation für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine CMV-Infektion und zum anderen Letermovir als erste und einzige CMV-Prophylaxe für Patientinnen und Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation.

Das Zytomegalievirus, kurz CMV, gehört zu den humanen Herpesviren. Nach der Primärinfektion verbleibt es im Körper, was bei ungefähr der Hälfte der Population in

Deutschland der Fall ist. Für die meisten Menschen ist eine CMV-Infektion harmlos. Für Empfängerinnen und Empfänger eines Nierentransplantats oder eines Stammzelltransplantats kann eine CMV-Infektion jedoch gravierende Folgen haben. Der medizinische Bedarf für eine gut wirksame und verträgliche CMV-Prophylaxe ist somit in beiden Anwendungsgebieten hoch.

Ich möchte zuerst die Lage für Patientinnen und Patienten schildern, die eine neue Niere erhalten. Diese warten zum Teil bis zu zehn Jahre auf eine neue Niere. In Deutschland erhalten ungefähr 300 Patientinnen und Patienten pro Jahr eine CMV-positive Niere, aber sie sind selbst CMV-negativ. Diese Patientinnen und Patienten haben ein fünffach erhöhtes Risiko für eine CMV-Erkrankung. Hier ist es besonders notwendig, einer CMV-Infektion vorzubeugen, da diese zu schweren Komplikationen wie Abstoßung und Transplantatverlust führen kann.

Heute erhalten Patientinnen und Patienten eine Prophylaxe mit Valganciclovir oder Ganciclovir. Eine der häufigsten und schwerwiegendsten Nebenwirkungen ist hier das Auftreten von Leukopenie und Neutropenie. Das ist mit einem deutlich erhöhten Risiko einer Dosisreduktion der Prophylaxe, der begleitenden Immunsuppression und anderer Medikamente assoziiert. Dies kann zum Versagen der Prophylaxe, zur Entwicklung einer Resistenz oder zur Abstoßung führen, im schlimmsten Fall sogar zum Transplantatverlust.

In der Studie P002 zeigte sich unter Letermovir eine statistisch signifikante Vermeidung von Leukopenie und Neutropenie im Vergleich zu Valganciclovir bei gleicher Effektivität. Letermovir bietet somit eine wirksame Prophylaxe mit einem bevorzugten Sicherheitsprofil. Insgesamt ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Letermovir gegenüber Valganciclovir.

Ich möchte jetzt die Lage für Patientinnen und Patienten schildern, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Als Vorbereitung auf die Stammzelltransplantation wird das Immunsystem fast gänzlich zerstört. Patientinnen und Patienten sind in dieser Phase bis zum Anwachsen des Transplantats einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt. Wenn es zu einer CMV-Reaktivierung kommt, kann dies zu schweren Komplikationen und sogar zum Tod führen. Vor der Einführung von Letermovir im Jahr 2018 wurden Patientinnen und Patienten im Rahmen einer präemptiven Therapie behandelt, die jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden ist. Dies gefährdete den Erfolg der Stammzelltransplantation.

In Deutschland profitieren seit 2018 nun circa 1.500 Patientinnen und Patienten pro Jahr erstmals von einer wirksamen und sicheren CMV-Prophylaxe mit Letermovir. Dieser Paradigmenwechsel spiegelt sich in nationalen und internationalen Leitlinien wider. Bei der Einführung von Letermovir 2018 hat MSD bereits Daten aus der zulassungsbegründenden Studie P001 vorgelegt. Diese zeigen, dass eine Prophylaxe mit Letermovir das Risiko einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion erheblich senkt, außerdem, dass das Sterberisiko im Letermovir-Arm im Vergleich zu Placebo deutlich verringert ist.

Die Ergebnisse der Studie P001 und die Erfahrungen der letzten sechs Jahre werden durch die Real-World-Evidence-Studie CELESTIAL gestützt. Diese retrospektive Beobachtungsstudie, in der Letermovir im deutschen Versorgungskontext evaluiert wird, zeigt eine statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos und bestätigt das sehr gute Sicherheitsprofil von Letermovir. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo. – Vielen Dank, wir freuen uns jetzt auf die Diskussion zu den zwei Anwendungsgebieten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Frénoy. Ich habe zwei Fragen. Die erste zielt auf das Dossier 999, also auf die Niere, ab. Wie schätzen die Kliniker die zusätzliche Gabe von Aciclovir im Interventionsarm ein? Hier hat das IQWiG gewisse Fragen aufgeworfen, die wir versuchen müssen, heute zu klären.

Beim Dossier 1003 war ein Problem, wie es mit der gemäß Zulassung möglichen Verlängerung der Prophylaxe mit Letermovir über 100 Tage hinaus aussieht. Das ist hier in der Studie nicht

durchgeführt worden und deshalb die wichtige Frage: Ist das in der klinischen Praxis eine relevante Option, oder ist das zulassungsgemäß möglich, aber es wird regelhaft nicht gemacht?

Der zweite Fragenkomplex zum Dossier 1003: Wie ist die Aussagekraft in der Kategorie Mortalität jeweils zu den Auswertungszeitpunkten zu Woche 24 und 48 zu bewerten? Ich sehe, als erstes hat sich Herr Professor Stelljes gemeldet. Herr Stelljes, dann bekommen Sie als erstes das Wort, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Vielen Dank. Ich nehme zu der Frage Verlängerung über 100 Tage hinaus kurz Stellung: Das ist sicherlich nicht unbedingt bei allen CMV-seropositiven Patienten notwendig, aber wir haben nicht unwesentlich wenig Patienten, die über 100 Tage hinaus oder länger noch eine relevante transplantationsspezifische Komplikation, die überschießende Immunreaktion Transplantat gegen Graft-versus-Host-Erkrankung haben, die eine entsprechende immunsuppressive-Therapie erforderlich machen. Diese Patienten haben zusätzlich einige andere Komplikationen, möglicherweise auch eine Transplantatinsuffizienz, bedingt durch die GvHD. Das heißt, sie sind im hohen Risiko für Komplikationen hinsichtlich einer möglichen präemptiven Therapie durch die klassischen Virostatika. Die haben ohne Frage einen deutlichen Benefit von der Verlängerung der CMV-Prophylaxe mit Letermovir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Teschner hat sich auch gemeldet.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Ich bin kein Nierentransplanteur, aber zur Frage des Aciclovir: Das Letermovir ist tatsächlich CMV-spezifisch. Das heißt, um letztendlich non-CMV-Herpesvirus-Reaktivierung zu verhindern, müssen wir das Aciclovir dazugeben. Aber das ist nicht entweder/oder, sondern eine notwendige Ergänzung. Hinsichtlich der Verlängerung über Tag 100, das hat Matthias Stelljes klar gesagt, haben wir eine Subgruppe, bei der es definitiv sehr wertvoll ist, dass wir eine Zulassung bekommen. Bislang haben wir Einzelfallanträge stellen müssen.

Bezüglich der Sterblichkeit: Bis Woche 24, also die ersten drei Monate nach HSCT, sind die Patienten substanziell vulnerabler als zu Woche 48. Dass wir in dieser frühen Phase einen Impact sehen, wundert uns als Kliniker nicht, weil die Patienten in der Phase extrem empfindlich sind. Sie haben zusätzlich Immunsuppression. Sie haben häufig noch nicht komplett stabil rekonstituiert. In Woche 48, also ungefähr Tag 200, ist die Situation klinisch Gott sei Dank etwas stabiler, sodass dann diese Reaktivierung und vor allem die Behandlung mit toxischen Medikamenten nicht mehr so einen substanziellen Impact hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Teschner. – Herr Professor Wörmann von den Klinikern hat sich noch gemeldet, dann Frau Wenzel-Seifert von der Deutschen Krankenhausgesellschaft mit einer Frage und Frau Ludwig vom GKV-SV. Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Kollegen sind perfekt in diesem Gebiet und international hochversiert. Die Daten der Extensionsstudie sind 2024 erst als randomisierte Studie publiziert worden, sodass wir nicht einfach nur sagen müssen, wir haben das, sondern es gibt eine randomisierte Studie, die das genau belegt. Insofern sind wir auf einer guten evidenzbasierten Grundlage, auch für die Verlängerung der Therapie um weitere 100 Tage. Das haben wir in unserer Stellungnahme aufgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Ludwig.

Frau Blauwitz: Guten Tag! Frau Wenzel-Seifert und ich, Frau Blauwitz, von der DKG sitzen heute gemeinsam im Raum. Deshalb meldet sich Frau Wenzel-Seifert, auch wenn ich als Frau Blauwitz etwas sagen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben Sie das Wort, Frau Blauwitz.

Frau Blauwitz: Sie sind gerade auf den Punkt der längeren Gaben von Letermovir über die 100 Tage hinaus eingegangen. Dazu habe ich eine Nachfrage an die Kliniker. Sie haben gerade ausgeführt, dass es einen nicht unwesentlichen Anteil an Personen gibt, die von dieser längeren Gabe profitieren. Können Sie das aus Ihrer Erfahrung und Praxis quantifizieren? Das wäre die eine Frage, und die zweite Frage dazu wäre: Anhand welcher Kriterien wird die Entscheidung für die verlängerte Gabe konkret getroffen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Blauwitz. – Herr Professor Stelljes, bitte.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Ich würde den Anteil der Patienten auf circa 30 Prozent berechnen. Das sind die Patienten, bei denen wir vermuten müssen, dass sie noch eine akute bzw. in chronische GvHD-übergangende Problematik haben, die eine entsprechende immunsuppressive Therapie erforderlich machen. Das sind durchaus relevante Anteile an Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Teschner.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Dem kann und will ich nicht widersprechen und würde mich vollumfänglich anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Blauwitz. Frage beantwortet, Weitere Frage?

Frau Blauwitz: Die erste Komponente der Frage war beantwortet. Vielen Dank. Die zweite Frage war, nach welchen Kriterien das konkret entschieden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Stelljes, können Sie uns dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Das ergibt sich aus der Situation, wie schon angedeutet, Notwendigkeit der immunsuppressiven Therapie. Das ist eigentlich das Hauptkriterium, weil jeder unter immunsuppressiver Therapie im Risiko für eine CMV-Reaktivierung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Reicht das, Frau Blauwitz? – Frau Blauwitz und Frau Wenzel-Seifert nicken beide. Frau Ludwig, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. Ich habe eine Nachfrage zu dem, was Sie am Anfang gefragt haben, Herr Hecken, zu der Aciclovir-Prophylaxe fürs VZV und HSV. In der aktuellen S2k-Leitlinie wird das nicht standardmäßig für alle Patienten empfohlen. Jetzt ist die Frage: Bekommen in Deutschland tatsächlich alle Patienten diese Prophylaxe? Wenn nein, welcher Anteil bekommt es? Wenn ja – wenn ich das richtig gesehen habe, ist die Leitlinie gerade in Überarbeitung –, wird sich das in der zukünftigen Leitlinie ändern? Können Sie dazu schon etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Teschner hat sich als erster gemeldet.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Wahrscheinlich wird Matthias Stelljes auch etwas dazu sagen. Die S2k-Leitlinie ist tatsächlich nicht unsere Hauptbibel. Jeder Patient, der HSV- oder VZV-seropositiv ist, muss eine Aciclovir-Prophylaxe bekommen, sonst reaktivieren die alle, und die reaktivieren wirklich alles. Es wäre aus meiner Sicht ein Behandlungsfehler, das nicht zu tun. Das heißt, im Kontext der allogenen Stammzelltransplantation ist das definitiv etabliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Stelljes, Sie waren unmittelbar adressiert.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Dem kann ich mich nur anschließen. Es ist in allen internationalen Leitlinien, EBMT und was auch immer, hinterlegt, dass Aciclovir Standardprophylaxe ist, mindestens für die ersten drei bis sechs Monate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig?

Frau Dr. Ludwig: Okay, vielen Dank. Vielleicht weiß der pU, ob tatsächlich alle Patienten seropositiv waren, auch auf HSV und VZV. Das weiß ich nicht. Vielleicht kann das der pU beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte für den pU antworten? – Frau Dr. Brüning.

Frau Dr. Brüning (MSD): In der Studie wurde nicht erhoben, ob Patientinnen und Patienten vor Transplantation HSV- oder VZV-seropositiv waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich noch einmal Herrn Teschner. Ich nehme an; dazu.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Genau, aus der praktischen Transplantationserfahrung: Wir haben bei den Erwachsenen eine extrem hohe Durchseuchung. Matthias Stelljes mag mich korrigieren, aber ich würde sagen, Minimum 90 Prozent sind entweder HSV- und/oder VZV-seropositiv. Das ist mit Sicherheit die absolute Mehrheit bei den Erwachsenen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, dann nehmen wir das zur Kenntnis. Herr Professor Stelljes verhält sich passiv, daraus entnehme ich Zustimmung. Schweigen gilt unter Juristen als Zustimmung.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Dem kann ich zustimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig, ist die Frage beantwortet? – Danke schön. Ich habe als nächstes Herrn Telschow von der KBV.

Herr Dr. Telschow: Ich habe eine Frage zum Endpunkt Dysfunktion und Abstoßen des Nierentransplantats bei der Nierenerkrankung. Der ist auf verschiedene Arten in der Studie operationalisiert worden, unter anderem als Transplantatverlust und als akute Abstoßungsreaktion, die durch Biopsie nachgewiesen sein muss. Können die Kliniker dazu etwas sagen? In welchen Fällen wird eine Biopsie gemacht, oder nach welchen Symptomen gibt es einen Hinweis, dass eine Abstoßungsreaktion vorliegt und optimalerweise noch, welche Konsequenzen hat das für die Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Teschner hat sich gemeldet. Bitte.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Das war noch die alte Meldung. Ich bin kein Nierentransplanteur. Das heißt, diese Frage kann ich tatsächlich nicht komplett befriedigend beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann schaue ich in die „Nierenrunde“. Wer kann dazu etwas sagen? – Ich habe keine Wortmeldung.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, es ist kein Nephrologe hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe es auch. Kann der pU etwas dazu sagen? Können Sie das vielleicht für die Niere etwas vertiefen? – Frau Brüning, bitte.

Frau Dr. Brüning (MSD): Ich bin auch keine Nephrologin, keine Nierentransplanteurin. Aber meines Wissens werden nach einer Nierentransplantation regelmäßig Blutwerte kontrolliert. Wenn zum Beispiel gewisse Antikörperlevel hochgehen, die darauf hindeuten, dass eine Abstoßungsreaktion vorliegt, dann triggert das gewisse Folgeuntersuchungen, gegebenenfalls auch Biopsien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Stelljes hat jetzt flott im Handbuch für Nephrologie nachgelesen. Bitte schön, Herr Stelljes.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Leider nicht. Ich kann nur mutmaßen. Genau wie bei der Stammzelltransplantation ist es eine Möglichkeit, persistierender CMV-Aktivierung oder Infektion durch Erniedrigung der immunsuppressiven Therapie zu begegnen oder zu behandeln. Das kann insbesondere bei der Organtransplantation sekundär zu einer Abstoßung führen. Es mag sein, dass da eine gewisse Kausalität existiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann können wir das nicht weiter ergründen. – Herr Telschow, Nachfrage? Weitere Fragen?

Herr Dr. Telschow: Nachfragen erübrigen sich, glaube ich. Eine weitere Frage hätte ich vielleicht noch, wenn sich das klären ließe, zu den Leukopenien. Die sind in der Nierenstudie unter dem Letermovir sowohl in den UE als auch in den SUE deutlich seltener aufgetreten. Wie wird das in der Praxis festgestellt? Vielleicht können die anwesenden Kliniker etwas dazu sagen. Welche Konsequenzen hat das letzten Endes für die Patienten? Spüren die eine Leukopenie? Ist damit eine klinische Konsequenz verbunden? Wie stellt sich das in der Praxis dar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Dr. Teschner hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Mit dem Blutbild kenne ich mich aus. Der Standardkomparator ist das Valganciclovir. Das ist im Verhältnis hämatotoxisch. Das führt dazu, dass sie im Vergleichsarm eine stärkere Leukopenie, eine Verringerung der weißen Blutkörperchen hatten. Das ist etwas, was insofern klinisch relevant ist, weil es die Infektionsgefahr erhöht. Die Patienten spüren das nicht. Das ist tückisch, aber es erhöht die Suszeptibilität für Infektionen. Das heißt, die Infektionsraten, die Rate an Fieber sind bei diesen Patienten signifikant höher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Telschow, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Telschow: Gibt es bei den Schweregraden eine befriedigende Einteilung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Teschner, bitte.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Wir wissen, bei einer Gesamtleukozytenzahl unter 1.000 wird es in der Regel problematisch, weil der Anteil der „Fresszellen“, der neutrophilen Granulozyten, typischerweise unter 500 ist. Spätestens das ist wirklich gefährlich. Außerhalb der Nierentransplantation, aber auch im HSCT-Kollektiv sehen wir, dass wir die Alternativ-Präparate in der Therapie pausieren müssen, weil die Infektionsgefahr zu hoch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die kurze Nachhilfe: Wir würden aus unserem Bereich den zusätzlichen Parameter der febrilen Neutropenie einführen, um zu schauen, wann wir nur über eine Laborkrankheit oder eine richtige Krankheit reden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Telschow, Frage beantwortet?

Herr Dr. Telschow: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Blauwitz und dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Blauwitz: Ich würde Frau Wenzel-Seifert vorlassen, weil sie dazu eine konkrete Frage hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Wir springen thematisch ein wenig. Zu der Frage mit den Neutropenien: Klar, die spürt man nicht. Die Sache ist nur, sie haben eine therapeutische Konsequenz, wenn ich das richtig verstanden habe. Wenn diese Neutropenien auftreten, führt das bei den nierentransplantierten Patienten dazu, dass es zum Therapieabbruch kommen muss und dass hauptsächlich das die Therapieabbrüche erklärt. Es ist schwierig, weil es um die Nierentransplantation geht. Kann trotzdem noch etwas zu diesem Zusammenhang gesagt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Teschner.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Sie haben im Prinzip eine Substanzgruppe, die relativ stark hämatotoxisch ist. Die müssten Sie dann pausieren. Die Alternative wäre eine Substanzgruppe, zu der zum Beispiel das Foscarnet oder das Cidofovir gehören, die tatsächlich

weniger hämatotoxisch, aber stark nephrotoxisch sind. Gerade im speziellen Kollektiv der Nierentransplantierten ist das keine attraktive Alternative. In der Stammzelltransplantation würde man auf diese eher nephrotoxischen Substanzen ausweichen. Aber im Bereich der Nierentransplantation machen das die Kollegen selbstverständlich nicht, weil sie die Transplantatfunktion gefährden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Nein, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Frau Blauwitz, bitte.

Frau Blauwitz: Meine Frage, die sich auf die Nierentransplantation bezieht, ist bezüglich der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Da sehen wir eine Effektmodifikation nach dem Geschlecht. Haben die anwesenden Kliniker dafür vielleicht eine Erklärung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? Ist es irgendwie plausibel, dass es nach dem Geschlecht eine Effektmodifikation gibt? – Herr Stelljes, bitte.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Ich glaube, ich kann für die anderen Kollegen mitsprechen, dass wir keinen spontanen Grund dafür sehen können. Therapieabbrüche kommen natürlich vor, aber geschlechtsspezifisch ist das wahrscheinlich Zufall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt habe ich noch Herrn Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe genau dieselbe Ergänzung. Bei uns haben wir diese Effektmodifikation nicht gesehen. Das spricht dafür, dass es ein Zufallseffekt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Kranz vom IQWiG.

Herr Dr. Kranz: Wir haben gerade über die Neutropenien und Leukopenien gesprochen. Es ist so, dass man bei den UE jeglichen Schweregrades sieht, dass die Leukopenien und Neutropenien beim Valganciclovir deutlich höher sind. Allerdings sehen wir nicht, dass sich das maßgeblich in den anderen patientenrelevanten Endpunkten widerspiegelt. Wir sehen zum Beispiel nicht, dass durch diesen vermehrten Anteil an Therapieabbrechern der Anteil der CMV-Endorganerkrankungen oder der schweren CMV-Erkrankungen tatsächlich zunimmt. Wie erklären Sie diesen Umstand, dass trotz dieser größeren Menge an Therapieabbrechern und dieser Leukopenien nicht mehr Infektionen und vor allem nicht mehr CMV-Endorganerkrankungen auftreten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Als erstes Herr Professor Stelljes, dann Herr Dr. Teschner. Frau Wenzel-Seifert, Ich habe Sie eben übersehen. Ich habe Sie noch einmal auf meinen Zettel geschrieben. Sie haben sich vor Herrn Kranz gemeldet. Herr Professor Stelljes, bitte.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Hinsichtlich der Therapieabbrüche können wir wahrscheinlich in erster Linie etwas zur Stammzelltransplantation sagen. Wir hören nicht mit einer Therapie auf, sondern wir wechseln auf eine andere Therapie. Wenn wir in der Situation einer CMV-Reaktivierung eine Therapie abbrechen würden, wäre das mit höchster Wahrscheinlichkeit mit einem sehr problematischen Verlauf, mit einer dann CMV-Endorganerkrankung assoziiert, sodass wir nie eine Therapie stoppen würden, sondern nur die weniger toxische Therapie wählen müssten, und das leider grundsätzlich für eine sehr lange Hospitalisierung des Patienten, die letztlich die Folge ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Teschner.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Absolut, wir würden in unserem Fall auf ein nephrotoxisches Compound umstellen, würden dadurch eine stationäre Aufnahme erzwingen, leider Gottes, weil das nur i.V.-verfügbar ist. Wir würden im Zweifel, um es platt zu formulieren, die Niere opfern, bevor wir die CMV-Erkrankung in Kauf nehmen würden. Deshalb sieht man auch bei

diesen Patienten hinsichtlich des Endpunkts CMV keinen Unterschied, aber hinsichtlich des Endpunkts Wiederaufnahme und/oder Morbidität, Mortalität sehen Sie Unterschiede.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Kranz, ist die Rate von Therapieabbrüchen bei der Stammzelltransplantation wirklich signifikant höher?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Es ging mir um die Nierentransplantation. Deshalb habe ich es auf den Valganciclovir-Arm bezogen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann passen unsere Daten. Ich wunderte mich gerade, weil wir keinen signifikanten Unterschied bei den Therapieabbrüchen gesehen haben, aber es ist sicher auch eine andere Ausgangssituation, von den Patienten noch lebensbedrohlicher erlebt, sodass die Therapieabbruchrate, glaube ich, nicht so hoch ist. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz, Nachfrage, Ergänzung, Anmerkung?

Herr Dr. Kranz: Kurz zur Klarstellung, dass ich mich auf die Studie zur Nierentransplantation bezogen habe. In der Stammzelltransplantation ist es sicherlich eine andere Situation, das können wir nachvollziehen. Ich bezog mich auf die Situation bei den Nierentransplantationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, es ist zu später Stunde tatsächlich eine Herausforderung, hier immer hin und her zu springen. Ich frage jetzt zur Stammzelltransplantation. Es geht um diese Nachbeobachtungszeit der Safety. Da sind es zwei Wochen nach Behandlungsende gewesen. Das Behandlungsende in dem Prophylaxe-Arm mit Letermovir ist, wenn Letermovir gescheitert ist, dann zwei Wochen nach Beobachtung. Das ist meine erste Frage. Wann beginnt man, wenn die Therapie, die Prophylaxe mit Letermovir, gescheitert ist, mit einer Anschlusstherapie?

Die zweite Frage ist eine terminologische Frage. Würde man diese Anschlusstherapie auch noch als präemptive Therapie betrachten, oder ist das dann anders zu kategorisieren? Ich habe es so verstanden, es gibt zwei verschiedene Prophylaxestrategien, einmal die reine Prophylaxe, wie wir sie mit Letermovir haben, oder mit Ganciclovir bei der Nierentransplantation und das beobachtende Abwarten mit der präemptiven Therapie. Die Frage ist, ob die Nachfolgetherapie im Interventionsarm bei der Stammzelltransplantation auch noch als präemptive Therapie verstanden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. Als erstes Herr Professor Stelljes, dann Herr Dr. Teschner.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Vielleicht erst zur Nomenklatur: Wenn eine Prophylaxe im CMV-Setting versagt und ich mit einer Therapie starte, dann ist das eine präemptive Therapie, weil ich auf einen Laborwert reagiere, sprich: die CMV-PCR, die mir in ihrer Kinetik anzeigt, dass ich eine drohende Infektion habe, die dann entsprechend zur Organbeteiligung führen kann. Also bin ich in einem präemptiven Setting, sowohl in dem Kontrollarm in der Studie als auch, wenn ich Patienten mit Letermovir prophylaktisch behandle. Das ändert sich in der Nomenklatur nicht. Wenn ich merke, meine Letermovir-Prophylaxe funktioniert nicht, dann setze ich nicht das Letermovir ab und warte, sondern ich wechsele sofort auf eine präemptive Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Teschner.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Genau, und „sofort“ bedeutet: Wir kontrollieren in der Regel wöchentlich. Es ist nicht so, dass das innerhalb von 24 Stunden ist, sondern es ist ein asymptomatischer Patient, bei dem wir eine Reaktivierung im Blut detektieren. Dann wird es,

wenn bestimmte Grenzwerte erreicht sind – – Man hat dafür ein gewisses Bauchgefühl, was an CMV-Viruslasten auch unter einer wirksamen Medikation noch vertretbar ist. Wenn wir da die Grenzwerte überschreiten, dann würde man auf eine präemptive Therapie wechseln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Wenzel-Seifert, zufrieden?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Danke. Das hat meine Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich noch einmal Herrn Telschow von der KBV. Herr Telschow.

Herr Dr. Telschow: Vielen Dank. Vielleicht direkt im Anschluss dazu: Was ist die unmittelbare Konsequenz, wenn Sie keine präemptive Therapie einleiten würden? Wäre dann der Endorganschaden vorprogrammiert, oder gibt es in dem Stadium auch einen milden Verlauf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Teschner, bitte.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Das haben wir früher gemacht, als wir es mittels PCR nicht messen konnten. Dann haben wir das CMV erst im Stadium der Erkrankung detektiert, wenn Symptome vorliegen. Dabei reden wir über eine Sterblichkeit von 50 Prozent. Das ist tatsächlich so. Früher war das die Hauptursache für non-relapsed mortality, also nicht für grunderkrankungsassoziierte Sterblichkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Telschow, Nachfrage?

Herr Dr. Telschow: Das war deutlich. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Beschwerden? – Frau Duszka vom GKV-Spitzenverband.

Frau Duszka: Vielen Dank. Ich habe eine Frage, die sich auf das Anwendungsgebiet nach der Stammzelltransplantation bezieht. Die Abbruchraten und die Anteile fehlender Werte sind dort relativ hoch. Im Interventionsarm brachen 35 Prozent die Studie ab, im Kontrollarm 39 Prozent. Davon war der häufigste Grund der Tod. Wie viele Patientinnen und Patienten brachen die Studie aus anderen Gründen ab, und was waren diese Gründe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Duszka. Wer kann dazu etwas vom pU sagen? – Herr Dr. Ziegler, bitte.

Herr Dr. Ziegler (MSD): Ich muss zugeben, die Daten weiß ich so spezifisch nicht auswendig. Sie sind vollumfänglich im Dossier dargestellt. Ich kann versuchen, sie noch während der Anhörung aufzufinden und zu verkünden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. Frau Duszka, dann warten wir. Haben Sie noch eine weitere Frage?

Frau Duszka: Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Blauwitz, bitte.

Frau Blauwitz: Ich habe noch eine Frage zu dem eben diskutierten Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion. Die Frage richtet sich an das pharmazeutische Unternehmen. Es wurde für den kombinierten Endpunkt bis Woche 24 erhoben und für eine Teilkomponente die Endorganerkrankung bis Woche 48 und für die andere Teilkomponente Einleitung der präemptiven Therapie bis Woche 24. Jetzt meine Frage nach der Rationale für diese Entscheidung: Warum hat man den kombinierten Endpunkt nur bis Woche 24 angeschaut?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Herr Ziegler, bitte.

Herr Dr. Ziegler (MSD): Dazu kann ich gerne etwas sagen. Der Grund für die Beobachtung des primären Endpunkts liegt auf der Basis, dass die Behandlungen für die ersten 14 Wochen stattfand und zehn Wochen später, das heißt Woche 24, dann der primäre Endpunkt

ausgewertet wurde, weil man die Effizienz zu den ersten sechs Monaten, die besonders bedeutsam ist – hier findet die stärkste CMV-Reaktivierung statt –, besonders beobachten wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziegler. Frau Blauwitz, reicht Ihnen das?

Frau Blauwitz: Jein. Vielen Dank an das pharmazeutische Unternehmen. Ich möchte diese Frage auch an die Kliniker stellen. Würden Sie bestätigen, dass es in dem Fall begründet sinnvoll ist, sich diesen Endpunkt nach Woche 24 anzuschauen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte dazu etwas sagen? – Ich sehe keine Wortmeldung. Doch, Herr Teschner. Bitte.

Herr Dr. Teschner (DGHO): An sich ist das plausibel, weil man sagen muss, die Frage der Reaktivierung nach Absetzen der Prophylaxe und die gleichzeitig stattfindende Immunrekonstitution des Immunsystems ist, finde ich, relevant und auch dieser harte Endpunkt CMV-Disease, weil er mit hoher Sterblichkeit assoziiert ist. Für mich ist das an sich kein Widerspruch zur klinischen Praxis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Teschner. – Frau Blauwitz.

Frau Blauwitz: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann kommt jetzt Herr Ziegler mit der noch ausstehenden Antwort. Herr Ziegler, bitte.

Herr Dr. Ziegler (MSD): Ein weiterer Hauptgrund waren die unerwünschten Ereignisse, die zu Therapieabbrüchen geführt haben. Diese betrafen im Interventionsarm 19,6 Prozent und im Kontrollarm 51,6 Prozent der Patienten und Patientinnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Ich weiß nicht, ob das die Wahrheitsfindung vorantreibt, aber ich frage Frau Blauwitz. Okay? – Ja. Frau Duszka hatte auch gefragt, aber ich weiß jetzt nicht, ob das der Bereich war.

Frau Duszka: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen?

Herr Dr. Telschow: Ich habe eine Nachfrage zu den bakteriellen und fungalen Infektionen, die bei der Stammzelltherapie auftreten. Uns ist unklar geblieben, ob die als Safety-Endpunkte oder als Morbiditätsendpunkte gewertet wurden. Sprich: Nach welcher Zeit sind die in die Ergebnisse eingegangen? Vielleicht könnte der pU dazu etwas Aufklärungsarbeit leisten. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Stammzelle, das sind wieder Sie, Herr Ziegler. Bitte.

Herr Dr. Ziegler (MSD): Die bakteriellen und fungalen Infektionen, auch opportunistische Infektionserreger, also Epstein-Barr-Virus, RSV-Virus und weitere Viren, wurden über die Woche 24 hinaus ausgewertet, da sie im Rahmen des Health Economic Assessments erhoben wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Telschow, reicht Ihnen das?

Herr Dr. Telschow: Alle Infektionen wurden bis Woche 24 oder darüber hinaus bis Woche 48 ausgewertet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziegler noch einmal und dann Herr Kranz.

Herr Dr. Ziegler (MSD): Bevor ich etwas Falsches sage, schaue ich noch einmal nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz wird es uns sofort sagen. Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich kann Ihnen das tatsächlich nicht sagen, Herr Hecken. Sie haben mich jetzt überschätzt. Ich habe eine andere Frage, die mich interessiert. Wir haben gerade über

fehlende Daten gesprochen. Wir haben auch zum Endpunkt Gesamtmortalität bzw. Gesamtüberleben gesprochen. Mich interessiert vom pU, warum Sie in der Studie zur Nierentransplantation die Ergebnisse zur Mortalität im Rahmen einer Berechnung des relativen Risikos dargestellt haben, und für die Studie zur Stammzelltransplantation haben Sie uns Ereigniszeitanalysen, also Zeit-bis-Analysen vorgelegt. Was war die Rationale dafür, hier unterschiedlich vorzugehen, obwohl das Studiendesign ansonsten relativ ähnlich gewesen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Herr Seddiqzai, bitte.

Herr Seddiqzai (MSD): Ich kann die Frage zur Nierentransplantation beantworten. In der Studie ist es in so gewesen, dass wir feste Beobachtungszeiträume und aufgrund dessen die Berechnungen nach dem relativen Risiko vorgenommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Die Studien waren beide darauf angelegt, deshalb kann ich mit der Antwort nicht so richtig etwas anfangen. Dann stelle ich vielleicht noch eine andere Frage dazu. Sie haben bei der Stammzelltransplantation auf den statistisch signifikanten Effekt nach 24 Wochen abgestellt, der nach 48 Wochen aber nicht mehr vorhanden ist. Jetzt kann man sich fragen, wenn man eine Ereigniszeitanalyse macht, wieso schaut man sich dann nicht den längst möglichen Beobachtungszeitraum, nämlich die 48 Wochen an; denn darin sind die ersten 24 Wochen enthalten. Der Effekt wird maximal dadurch robuster, dass man länger beobachtet und weitere Ereignisse auftreten. Haben Sie für die Studie zur Stammzelltransplantation auch die Gesamtmortalität zu Woche 24 oder zu Woche 48 berechnet, und zeigt sich da ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied, oder ist das potenziell nur durch die Ereigniszeitanalyse bedingt, die kleinere zeitliche Unterschiede bei den aufgetretenen Ereignissen einbezieht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Herr Ziegler, bitte.

Herr Dr. Ziegler (MSD): Wenn Sie gestatten, beantworte ich erst einmal die ausstehende Frage von Herrn Telschow. Die Analyse fand zu Woche 14, zu Woche 24 und zu Woche 48 statt und wurde so auch im Dossier dargestellt.

Nun zu den Ereigniszeitanalysen versus relatives Risiko: Das wurde auch im CSR prädefiniert und angeschaut. In dem Dossier haben wir zusätzlich die Kaplan-Meier-Kurven und die Werte dargestellt, um ein weiteres Bild abliefern zu können. Wir zeigen, dass wir zu Woche 24, zu dem Zeitpunkt, an dem wir die höchste Effizienz der Prophylaxe erwarten, einen Vorteil in der Gesamtmortalität haben. Zu Woche 48 findet sich nur noch ein deutlicher Vorteil, kein statistisch signifikanter Vorteil.

Ein ähnliches Bild spiegelt sich wider, wenn man das relative Risiko anschaut. Zudem möchte ich noch hervorheben, dass auf der Basis von sechs Jahren Erfahrung und auf der Real-World-Evidence-Studie CELESTIAL gezeigt wurde, dass im deutschen Versorgungskontext wirklich ein deutlicher Nutzen für die Patienten und Patientinnen vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziegler. Das nehmen wir zur Kenntnis. Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich nehme das zur Kenntnis, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Herr Teschner, bitte.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Vielleicht noch eine Ergänzung: In der Verlängerungsstudie im HSCT war es so, dass die Patienten dadurch, dass es damals schon Goldstandard war und wir bis Tag 100 schon Letermovir hatten – Das heißt, die Vergleichsgruppe ist im Prinzip schwierig. Sie haben Tag 100 plus Placebo-Folge versus Tag 100 plus Letermovir-Folge verglichen. Wir wissen, dass das in unserem Kollektiv das erste Vierteljahr der kritische Punkt ist. Das heißt, dass sie dann nach hinten heraus diesen harten Endpunkt nicht mehr so klar erfüllen, wundert uns von klinischer Sicht her nicht. Deshalb haben Professor Stelljes und ich

vorhin ausgeführt, dass es primär um eine Subgruppe von etwa 30 Prozent geht, von der wir sagen, da ist tatsächlich ein signifikanter klinischer Benefit für die Patienten zu erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es dazu Anmerkungen, Fragen, Erläuterungen? Ich sehe keine Wortmeldungen seitens der Bänke und der Patientenvertretung mehr. Jetzt habe ich Herrn Dr. Wingen-Heimann von der Uniklinik in Köln. Herr Wingen-Heimann, bitte.

Herr Dr. Wingen-Heimann (Uniklinik Köln): Vielen Dank. Ich möchte kurz anmerken, dass sich die CELESTIAL-Studie, die mehrfach genannt wurde, momentan noch in einem Review-Prozess befindet. Das bedeutet, dass wir weiterführende Informationen hier nicht weiter äußern können. Aber grundsätzlich – für die Nutzenbewertung wurde der Abschlussbericht hinzugezogen – konnten wir tatsächlich anhand von Überlebenszeitanalysen zeigen, dass die Fallgruppe, in dem Fall die Letermovir-Gruppe, einen signifikanten Vorteil gegenüber dem Kontrollarm hatte, das Ganze auch nach 48 Wochen, was das Gesamtüberleben angeht. Das wollte ich noch kurz hier angeben. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Wingen Heimann. Gibt es zu dem, was jetzt ergänzt wurde, Anmerkungen, Fragen? – Das sehe ich nicht. Ich habe keine Wortmeldungen mehr. Frau Frénoy, wenn Sie möchten, gebe ich Ihnen noch einmal das Wort, um ein kurzes Fazit zu ziehen.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank für die sehr konstruktive Diskussion. Aus unserer Sicht fassen wir folgende Punkte zu den zwei Anwendungsgebieten zusammen, zum einen bei der Nierentransplantation für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine CMV-Infektion: Wie bereits gesagt, befinden wir uns hier in einem Anwendungsgebiet, in dem die Patienten zum Teil lange auf ein Organ warten müssen, und das Organ muss absolut erhalten bleiben. Derzeit gibt es Prophylaxen, diese bringen aber erhebliche Nebenwirkungen. Wir haben von den Klinikern heute gehört, dass Leukopenie und Neutropenie tatsächlich als klinisch relevant erachtet werden sollten, weil sie zum Teil zum Beispiel zu mehr Hospitalisierung führen.

Mit Letermovir haben wir eine effektive Prophylaxe mit einem besseren Sicherheitsprofil. Von daher leiten wir einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Valganciclovir bei der Nierentransplantation ab.

Im anderen Anwendungsgebiet, bei der allogenen Stammzelltransplantation bei CMV-positiven Spendern und CMV-negativen Empfängern: Wie gesagt, Letermovir ist seit 2018 zugelassen. Das ist die erste und einzige zugelassene Prophylaxe. 2018 war das ein Paradigmenwechsel. Wir haben heute von den Klinikern gehört, es wird als Goldstandard erachtet. Wir haben mit Letermovir eine effektive und sichere Prophylaxe gegen CMV-Reaktivierung und -Erkrankung. Wir können die Studiendaten der P001 durch die Erfahrungen der letzten sechs Jahre bestätigen. Das wurde auch mit der Real-World-Evidence-Studie CELESTIAL bestätigt, und wir sehen eine deutliche Verringerung des Mortalitätsrisikos mit dieser Letermovir-Prophylaxe. Von daher gehen wir auch hier von einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo aus. – Wir bedanken uns beim G-BA für den guten Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Frénoy, für dieses Schlusswort. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, und den Inhalt der schriftlichen Stellungnahmen selbstverständlich in unsere Erwägungen einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 17:08 Uhr