

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Letermovir

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. Juni 2018
von 11:45 Uhr bis 12:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biotest AG**:

Herr Rübesam

Herr Vogel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD)**:

Frau Dr. Eichel

Frau Escher

Frau Rettelbach

Herr Weißflog

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)**:

Herr Prof. Dr. Gerbitz

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

Herr Prof. Dr. Ostermann

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Melchior

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:45 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, § 35a, Orphan-Nutzenbewertungsverfahren zu Lettermovir zur Prophylaxe von CMV-Infektionen. Im Verfahren gibt es eine Dossierbewertung des G-BA vom 15. Mai 2018, die auch Gegenstand der heutigen mündlichen Anhörung ist. Zu dieser Dossierbewertung hat zum einen der verantwortliche pU Stellung genommen, MSD Sharp & Dohme GmbH, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, außerdem als weiterer pharmazeutischer Unternehmer Biotest AG und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für MSD Sharp & Dohme müssten Frau Dr. Eichel, Frau Escher, Frau Rettelbach und Herr Weißflog da sein – jawohl –, dann für die DAG-KBT Herr Professor Dr. Gerbitz – jawohl –, dann für die DGHO Herr Professor Dr. Ostermann und Herr Professor Dr. Wörmann – sie sind auch da – und für den Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Frau Melchior und Herr Dr. Rasch – ja. Für Biotest müsste Herr Vogel da sein – jawohl.

(Zuruf: Außerdem Herr Rübesam!)

– Ja. Genau, für Biotest ist noch Herr Rübesam da. – Dann haben wir sie jetzt alle. Herzlich willkommen!

Üblicher geschäftsleitender Hinweis zum Verfahren: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils den Namen, das entsendende Unternehmen oder die Fachgesellschaft, bevor Sie das Wort ergreifen. Der pU bekommt selbstverständlich die Gelegenheit, einleitend Stellung zu nehmen und die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte, jetzt bezogen auf die Dossierbewertung, darzustellen.

Mich würde in der Anhörung ganz besonders interessieren, wie die Patientenrelevanz des Einleitens der präemptiven Therapie gesehen wird. Ebenfalls an die Praktiker richtet sich folgende Frage: Was ist das standardmäßige Vorgehen bei CMV-Infektion oder -Virämie zu unterschiedlichen Zeitpunkten – 12 Wochen, 24 Wochen, 48 Wochen – nach der Transplantation? Unter welchen Bedingungen wird dann real im Versorgungsalltag eine präemptive Therapie eingeleitet? Daneben kann und soll selbstverständlich alles diskutiert werden, was aus Sicht der Bänke oder auch des pharmazeutischen Unternehmers oder der Fachgesellschaften relevant ist. – Wer möchte für MSD beginnen? – Bitte schön, Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Bevor ich gleich in die Materie einsteige, möchte ich Ihnen aber noch meine Kolleginnen vorstellen, die heute mit mir nach Berlin gekommen sind. Ganz links sitzt Andrea Eichel, die maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich war, links neben mir meine Kollegin Anja Rettelbach, verantwortlich für Antiinfektiva im Bereich Market Access bei MSD, und rechts von mir meine Kollegin Sybill Escher, die bei MSD den Bereich Antiinfektiva Medizin leitet. Mein Name ist Jan Weißflog; ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Wir sprechen heute über die frühe Nutzenbewertung eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens. Dafür hat MSD eine aktiv kontrollierte Phase-III-Studie mit fast 600 eingeschlossenen Patienten gegen die vom G-BA festgelegte zVT vorgelegt. Lassen Sie mich aber kurz noch etwas zu diesem vielleicht nicht allgemein bekannten Krankheitsbild sagen. Das Cytomegalievirus, CMV abge-

kürzt, gehört zu den humanen Herpesviren. Nach der Primärinfektion verbleibt es im Körper des Betroffenen und kann reaktiviert werden. Für die meisten Menschen ist die CMV-Infektion harmlos.

In der heutigen Nutzenbewertung sprechen wir aber über Patienten, die gerade eine allogene Stammzelltransplantation, zum Beispiel zur Behandlung einer Leukämie, erhalten haben. Bei diesen Patienten kommt es fast gänzlich zum Erliegen der Immunabwehr, und eine starke Anfälligkeit gegen Infektionen ist die Folge. Kommt es bei diesen Patienten zur Reaktivierung des Cytomegalievirus, kann dies schwere Komplikationen hervorrufen und zahlreiche Organsysteme schädigen, zum Beispiel die Lunge, die Leber, den Darm oder das Auge. Schwere CMV-Krankheitsverläufe können auch bis zum Tod führen. Die Phase des höchsten Risikos für eine solche CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation sind die ersten 100 Tage, also die ersten 14 Wochen nach Transplantation.

Bisher wird im Versorgungsalltag eine CMV-Reaktivierung primär mit den Virustatika Ganciclovir oder Foscarnet behandelt. Diese Medikamente – Sie sagten es bereits, die präemptive Therapie – gehen jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen wie einer Schädigung der Niere oder schlimmer der neugebildeten Stammzellen einher, was den Erfolg der Stammzelltransplantation insgesamt gefährden kann; aber dazu können vielleicht die Kliniker im Anschluss noch genauer Auskunft geben.

Insofern besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf für einen vorbeugenden Ansatz. Mit Letermovir steht nun erstmals eine gut verträgliche und gleichzeitig wirksame Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung zur Verfügung, die den Patienten hilft, gerade die fragile Phase nach der Stammzelltransplantation besser zu überstehen, bis der Körper die eigene Immunabwehr wieder neu aufgebaut hat. Eine Prophylaxe mit Letermovir senkt das Risiko einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion erheblich. Die Rehospitalisierungsrate wegen CMV-Erkrankung konnte im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant reduziert werden. Gleichzeitig konnte die Gesamtmortalität verbessert werden, und Letermovir zeigt ein sehr gutes Sicherheitsprofil und eine Verträglichkeit auf Placebo-Niveau.

Zusammenfassend sind für das Verfahren aus unserer Sicht deshalb folgende Aspekte von besonderer Bedeutung:

Erstens liegt für diese Orphan-Drug-Nutzenbewertung für die Entscheidungsfindung des G-BA eine direkt vergleichende Studie gegen die vom G-BA festgelegte zVT vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir bei Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation untersucht hat.

Zweitens: Unter Letermovir sinkt das Risiko einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion für Patienten nach einer Stammzelltransplantation erheblich. Die Vermeidung von klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen ist gerade für diese immungeschwächten Patienten höchst relevant, da eine solche Infektion entweder die Einleitung einer toxischen Therapie erfordert oder unbehandelt einen schweren Krankheitsverlauf bis zum Tod nehmen kann.

Deswegen sollte der kombinierte primäre Studienendpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ in seiner Gänze als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und in dieser Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Entsprechend der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ergibt sich der Zusatznutzen von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer Verringerung von Nebenwirkungen bzw. der Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten.

In der Gesamtschau leiten wir für Letermovir wegen dieser nachhaltigen und bisher nicht erreichten Vorteile für Empfänger einer allogenen Stammzelltransplantation einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stellen uns gerne der Diskussion und Ihren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Es gibt eine Frage, die ich sofort an den Anfang stellen möchte. Sie zeigen positive Effekte hinsichtlich des Endpunktes „klinisch bedeutsame CMV-Infektion“. Die Fachgesellschaften sagen ja auch, dass eine frühe CMV-Reaktivierung die Mortalität sehr deutlich erhöhe. Es fehlt aber bei der Darstellung eine Betrachtung der Komponente CMV-Organerkrankung, hinsichtlich derer Sie während der Einleitung auch gesagt haben, dass sie eben die eigentliche Problematik ausmache. Da würde ich gerne vielleicht zunächst einmal an die Kliniker die Frage stellen, wie sie das sehen. In den Stellungnahmen der Fachgesellschaften wird auch darauf hingewiesen, dass statt der präemptiven Therapie jetzt hiermit eine nebenwirkungsarme effektive Prophylaxe zur Verfügung stünde, die ein bedeutsamer Schritt zu mehr Patientensicherheit sei. Sie sagen aber dann auch, dass zum Endpunkt Mortalität eine differenzierte Aufstellung der Todesursachen fehle und dass dies aufgrund der Diskussion um mögliche positive Effekte der CMV-Infektionen, bezogen auf die Senkung des Rezidivrisikos bei AML, relevant sei. Ich frage, wie man das jetzt insgesamt einordnen muss, weil das ja doch eine zu entwirrende Gemengelage ist. – Wer möchte dazu anfangen? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Uns ist völlig klar, dass wir ein etwas ungewöhnliches Vorgehen haben, weil wir aufgrund von Laborparametern diskutieren.

Vielleicht erst einmal nur kurz zur Einordnung: Wir gehen wie auch in der letzten, ich glaube, vor drei Wochen stattgehabten Diskussion davon aus, dass die allogene Transplantation weiterhin, auch in den nächsten Jahrzehnten, ein kuratives Potenzial hat und dass die Zahl der Transplantationen eher steigt, und zwar deswegen, weil die Anzahl der älteren Patienten, die transplantiert werden können, steigt, und weil, wie beim letzten Mal diskutiert, die Anzahl dieser haploidenten Transplantationen, die gut durchführbar sind, was wir beim letzten Mal auch diskutiert haben, ebenfalls steigen wird. Deswegen ist das ein extrem relevantes Segment für uns.

Eines der großen Probleme der letzten Jahrzehnte war, dass die Patienten nicht mehr an ihrer malignen Erkrankung, sondern an Infektionen versterben. Das waren die Pilzinfektionen, und einer der großen Problemträger war das Cytomegalievirus.

Vorschlag: Zuerst spricht Professor Gerbitz kurz über die Infektion, dann Professor Ostermann über die präemptive Therapie. Professor Gerbitz ist an der Charité zuständig für die Transplantation, Professor Ostermann – er kommt aus Großhadern, München – ist gleichzeitig stellvertretender Leiter der Arbeitsgruppe Infektionen in der Hämatologie und Onkologie. Deswegen haben wir die beiden eingeladen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vorschlag angenommen. – Bitte schön, Herr Professor Gerbitz.

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Also, etwa 50 Prozent der hier im Raum befindlichen Menschen sind CMV-infiziert.

(Zuruf: Bisher!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer?

(Heiterkeit)

Zeig mit dem Finger auf sie!

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Jeder Zweite hebt die Hand; dann haben wir es. Ich bin es.

Das bringt das Problem mit sich, wenn Sie einen Spender auswählen, dass er durchaus negativ für CMV sein kann, sprich die Immunität dieses Menschen nicht auf CMV ausgerichtet ist. Wenn Sie jetzt

einen Patienten, der CMV-positiv ist, mit einem solchen negativen Spender transplantieren, bringt er keine Immunität mit, und der Patient kann auch unter der fortgesetzten Immunsuppression nach Transplantation mit Ciclosporin keine Immunität entwickeln. Diese Patienten reaktivieren in etwa 90 Prozent ihren schlummernden CMV. CMV ist ein latentes Virus, das heißt, einmal infiziert – immer infiziert. Sie brauchen ein funktionierendes Immunsystem, um das Virus lebenslang kontrollieren zu können. Das ist nach der Transplantation nicht gegeben.

Wenn Sie nun einen positiven Spender haben, dessen Stammzellen auf einen positiven Patienten übertragen werden, liegt die Reaktivierungsrate im Bereich von etwa 40 bis 50 Prozent. Die sich daraus ergebende Problematik ist: CMV ist sozusagen die Pest der Transplanteure. Bis zur Entwicklung von Ganciclovir sind die Patienten regelmäßig an Pneumonien oder Enteritiden verstorben. Es war wirklich eine große Entwicklung, das Medikament Ganciclovir zu bekommen; das ist auch immer noch die Primärtherapie, seit über 20 Jahren mittlerweile. Sie können Ganciclovir nicht prophylaktisch einsetzen, weil es eine ausgesprochene Knochenmarkstoxizität hat. Es gab Studien in den 90er-Jahren dazu, die gezeigt haben: Es bringt keinen Survival-Benefit, wenn Sie das machen, weil das Anwachsen des Knochenmarks effektiv durch das Medikament unterdrückt wird und die Patienten dann an anderen Komplikationen versterben. Insofern ist eine Substanz, die nicht knochenmarkstoxisch, aber effektiv in der Prävention ist, etwas sehr Hilfreiches für uns.

Zum Verständnis: Wir messen CMV-Reaktivierung anhand der Viruslast im peripheren Blut. Wir tun das nach der Transplantation innerhalb der ersten 100 Tage, so wie es geschildert wurde, fast wöchentlich – es ist einer der Hauptkostenfaktoren für uns, dass wir diese Viruslast bestimmen –, und anhand der Viruslast wird sozusagen die Therapie mit Ganciclovir getriggert. Das ist eine echte präemptive Therapie. – Ist die Frage beantwortet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Ostermann.

Herr Prof. Dr. Ostermann (DGHO): Ich möchte in Ergänzung noch einmal darauf hinweisen, was diese präemptive Therapie bedeutet und warum wir das wirklich tun. Eigentlich wäre es ja so, dass man dann, wenn eine solche sehr gefährliche Infektion mit Cytomegalieviren besteht, sagen würde, der Patient solle erst gar keine Reaktivierung bekommen. Das heißt, eine Prophylaxe wäre das, was wir uns alle wünschen würden.

Warum ist dann diese Krücke der präemptiven Therapie mit dem Ganciclovir gewählt worden? Herr Professor Gerbitz hat ja schon darauf hingewiesen: Der Hauptgrund dafür ist einfach das Nebenwirkungsspektrum. Sie müssen sich vorstellen, dass in der Situation nach einer allogenen Transplantation, wenn das Immunsystem zunächst einmal ganz am Boden liegt, natürlich auch andere Infektionskrankheiten auftreten können, zum Beispiel Pilzinfektionen oder auch andere Viruserkrankungen und natürlich auch bakterielle Infektionen. Deswegen ist es unabdingbar, dass der Patient möglichst schnell wieder eine Immunkompetenz entwickelt. Diese Immunkompetenz zeigt sich in erster Linie zunächst einmal am Wiederanstiegen der Leukozyten, der weißen Blutkörperchen, im Blut. Wenn Sie in dieser Phase, in der die weißen Blutkörperchen wieder ansteigen, gleichzeitig eine Reaktivierung der CMV-Viren sehen und dann eine präemptive Therapie mit Ganciclovir durchführen, dann verhindern Sie den weiteren Anstieg der Leukozytenzahlen und verursachen somit quasi eine zweite, erneute Immunschwäche. Das führt natürlich dazu, dass Sie zwar das CMV-Virus ganz gut in Schach halten können, aber andere Komplikationen infektiöser Art dann eintreten können.

Deswegen ist es so, dass die präemptive Therapie für die Situation, in der wir im Moment noch sind oder waren, bis das Letemovir da war, eine funktionierende Therapie ist, um wirklich die hohe Letalität der CMV-Infektion zu verhindern, sie aber eine schlechte Therapie war, weil wir uns dadurch im-

mer andere Nebenwirkungen eingekauft haben, und zwar eben nicht nur den Laborwert – niedrigere Leukozytenzahlen –, sondern auch das erneut höhere Risiko für weitere Infektionen. Deswegen ist es meines Erachtens für uns ganz klar: Was wir eigentlich brauchen für die CMV-Infektion in dieser Situation, ist keine präemptive Therapie; vielmehr brauchen wir eine effektive und nebenwirkungsarme Prophylaxe. Wenn wir das vor 30 Jahren mit dem Ganciclovir schon gehabt hätten, hätten wir nie damit angefangen, das präemptiv einzusetzen. Weil das aber nicht möglich war, ging es nur präemptiv, und deswegen ist die präemptive Therapie etwas, was wir hinter uns lassen müssen. Wenn wir das dadurch können, dass wir eine effektive Prophylaxe haben, dann sind, glaube ich, alle Transplantate froh, dass sie da von dieser Krücke „präemptive Therapie“ wegkommen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Fragen? – Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben eine Frage zur Lebensqualität. Sie haben den FACT-BMT eingesetzt. Jetzt gibt es im Dossier des G-BA eine Kritik, dass die Rücklaufquote unklar berechnet sei, sage ich jetzt einmal so, dass man nicht genau wisse, wer es gemacht hat. Wir gehen davon aus, dass er auch für diese Erkrankung validiert ist. Es wurde sehr deutlich geschildert, wie wichtig das für die Patienten ist. Können Sie etwas zu den Ergebnissen sagen? Wie hoch war denn die Rücklaufquote?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Dazu würde Frau Eichel ganz kurz Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Eichel.

Frau Dr. Eichel (MSD): Die Rücklaufquoten für den FACT-BMT liegen, wie im Dossier dargestellt, ungefähr bei 70 Prozent. Das sind als Rücklaufquote die Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen Fragebogen ausgefüllt haben. Der FACT-BMT ist ein validiertes Instrument, um die Patientenrelevanz bei diesen Patienten festzustellen.

Frau Teupen: Können Sie etwas zu den Ergebnissen der Lebensqualität sagen?

Frau Dr. Eichel (MSD): Die Lebensqualität unter Letemovir ist höher als in der Placebo-Gruppe. Die Ergebnisse sind jedoch statistisch nicht signifikant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller und dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Müller: Ich will noch einmal auf ein Thema eingehen, das Herr Hecken auch ganz kurz angesprochen hatte, und zwar auf Overall Survival und die allgemeine und die differenzierte Untersuchung der Ursachen.

Die erste Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Soweit ich das verstanden habe, haben Sie die Gesamtmortalität nicht von vornherein als Endpunkt geplant, sondern explorativ erhoben. Ich stelle einfach einmal die Frage – wenn das nicht stimmt, dann korrigieren Sie mich bitte –, warum diese Vorgehensweise bei der doch hohen Mortalität, die mit CMV-Reaktivierung verbunden ist, gewählt wurde.

Die zweite Frage geht vielleicht eher an die Fachgesellschaften: Die DGHO hat in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass es auch – so nenne ich es einmal salopp – einen möglichen CMV-versus-Leukemia-Effekt gibt. Sie haben für die AML beschrieben, dass also eine CMV-Infektion, die ja

selber neben anderen Problemen eine erhebliche Mortalität bedingt, auch einen möglichen positiven Effekt auf die Grunderkrankung hat. Könnten Sie sich dazu bitte noch einmal äußern? Auf dieser Grundlage hatten Sie ja gefordert, dass man die Todesursachen separat erheben sollte, um dazu eine Aussage machen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit dem pU an. – Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): In der Tat ist das ein etwas erklärungsbedürftiges Studiendesign, auf das Frau Eichel jetzt noch einmal im Detail eingehen wird.

Frau Dr. Eichel (MSD): Ja, es gab schon während der Nutzenbewertung Unklarheiten zum Studiendesign. Damit wir ein gemeinsames Verständnis bekommen, möchte ich das ganz kurz zusammenfassen.

Die Prophylaxe mit Letermovir wurde über 100 Tage nach Stammzelltransplantation gegeben. Zwei Wochen später, also zu Woche 16 nach Transplantation, wurden dann die unerwünschten Ereignisse ausgewertet. Daran schloss sich eine auch im Prüfprotokoll präspezifizierte Nachbeobachtungsphase bis zu Woche 24 nach Transplantation an. Hier geht man davon aus, dass sechs Monate nach allogener Stammzelltransplantation das Immunsystem der Patienten so weit wiederhergestellt ist, dass CMV-Reaktivierungen seltener vorkommen. Deswegen hat man auch zu diesem Zeitpunkt den primären Wirksamkeitsendpunkt dargestellt, also 10 Wochen nach Beendigung der Behandlung. Zusätzlich schloss sich dann, um die Langzeitsicherheit von Letermovir zusätzlich zu erfassen, eine weitere Nachbeobachtungsphase bis Woche 48 nach Transplantation an. Hier wurden dann auch die unerwünschten Ereignisse erneut erfasst. Das alles war präspezifiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Overall-Survival dann auch, die Erfassung des Gesamtüberlebens? Ist das richtig?

Frau Dr. Eichel (MSD): Ja, auch die Gesamtmortalität war zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Transplantation und Woche 48 nach Transplantation präspezifiziert.

Frau Dr. Müller: Als Safety-Endpunkt?

Frau Dr. Eichel (MSD): Als Mortalitätsendpunkt.

Frau Dr. Müller: In welcher Population, in der Safety-Population oder in der Efficacy-Population?

Frau Dr. Eichel (MSD): In der Safety-Population.

Frau Dr. Müller: Also doch als Safety-Endpunkt; okay.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe das Fass aufgemacht mit der Frage, ob CMV eben doch eine Protektion haben kann. Die Zahlen sind trotzdem die, die vorn in der Einleitung standen. Patienten mit einer CMV-Reaktivierung nach den EBMT-Daten – das sind neuneinhalbtausend Patienten – haben ein um 27 bis 49 Prozent erhöhtes Mortalitätsrisiko. Das Hazard Ratio war 1,27 bis 1,49, abhängig von den Erkrankungen. Also grundsätzlich: Reaktivierung von CMV ist mit deutlich erhöhter Mortalität assoziiert. Dass es trotzdem Patienten gibt, bei denen es messbar ist, dass durch CMV-

Reaktivierung möglicherweise eine Antileukämieaktivität da ist, haben wir aufgenommen, um die wissenschaftliche Diskussion abzubilden. Das können wir aber nicht durch die Zahlen so belegen. Deswegen sind die Zahlen in der Einleitung das Entscheidende und auch die Motivation, sich da so reinzuhängen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Im Endeffekt ist entscheidend, was insgesamt beim Overall Survival herauskommt. Wenn sich da etwas aufwiegt und es einen Vorteil gibt, dann ist es trotzdem ein Vorteil?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja.

Frau Dr. Müller: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel und dann Herr Bartmann.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich würde gern noch einmal auf die präemptive Therapie zurückkommen, und zwar auf die Kriterien, die vorhanden sein müssen, damit sie eingeleitet wird. Es wurde ja hier kritisiert, dass es offensichtlich hinsichtlich der CMV-DNA-PCR-Ergebnisse keine klaren Kriterien gibt und hier in dieser Studie ein Vorgehen gewählt wurde, dass der Prüfarzt in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten und dem klinischen Zustand, aber unabhängig von PCR-Werten die Entscheidung getroffen hat, ob eine PET einzuleiten ist oder nicht. Ist das die Art und Weise, wie man auch tatsächlich vorgeht, ist das so üblich, und was ist überhaupt zu dem Thema zu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Gerbitz.

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Wir haben das Problem, dass wir weltweit keine standardisierten PCR-Methoden haben. Das heißt, in der Regel wird vor Ort gemessen, am jeweiligen Labor, und da hat man so seine Triggerwerte. Es hängt wirklich von der Nervenstärke des Behandlers ab, ab wann sie da einschreiten. Das ist also ein klassisches Problem; üblicherweise werden Kopienlasten zwischen 5 000 und 10 000 als der notwendige Trigger angesehen.

Wir haben bei CMV noch ein zweites Problem: Sie können aber auch lokale Infektionen haben, die Sie nicht im peripheren Blut widerspiegelt sehen. Das periphere Blut ist Ihr Messpunkt, an den Sie am einfachsten herankommen. Aber wenn Sie eine CMV-Colitis haben und das Virus im Darm sitzt, dann sehen Sie im Blut unter Umständen sehr, sehr wenig. Da müssen Sie biopsieren, das histologisch nachweisen. Das können auch Triggerpunkte sein, ohne dass Sie in der PCR-Methode etwas sehen. Also, es ist ein variables Problem, das Sie unter Umständen durch verschiedene diagnostische Methoden angehen müssen, um dann zu entscheiden, ob Sie das als relevant ansehen oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist das zureichend? – Nachfrage Frau Wenzel, danach Frau Robert und Herr Gehrman.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Das wird dann eben unabhängig auch von diesen Werten betrachtet, abhängig vom Patienten selbst?

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Ja, in Abhängigkeit von der Klinik.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Das wird mit einbezogen, das ist so üblich? Das wollte ich noch wissen.

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Ja, das wird mit einbezogen.

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

Frau Robert: Ich habe eine Frage zu den Interaktionen, die sich in den Subgruppenanalysen zeigen. Wir haben ja über vier verschiedene Endpunkte eine Effektmodifikation beim Geschlecht, wobei sich bei drei dieser Endpunkte ein Effekt nur bei den Frauen zeigt. Meine Frage hierzu ist, ob sich das irgendwie medizinisch erklären lassen könnte oder was vielleicht ansonsten der Grund dafür sein könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir können das nicht erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Vielleicht können wir vonseiten des pU noch etwas beisteuern. – Frau Eichel.

Frau Dr. Eichel (MSD): Ja, genau, wir haben in drei bzw. vier der Endpunkte eine mögliche Effektmodifikation gesehen. Wir gehen aber von pU-Seite von keiner systematischen Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht aus. Wie der G-BA in seiner Nutzenbewertung auch schon festgestellt hat, gibt es bereits zu Studieneinschluss eine Imbalance in der Verteilung von Männern und Frauen. In der Gruppe von Letermovir war die Geschlechterverteilung sehr ähnlich, und in der Placebo-Gruppe war die Geschlechterverteilung nicht ausbalanciert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Gehrman und anschließend Herrn Dr. Bartmann. – Ach so, Herr Wörmann noch.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es kam die Rückmeldung, dass ich zu kurz geantwortet habe. – Wir kennen bisher bei CMV-Infektionen keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern, was die Prognose oder das Risiko der Reaktivierung angeht. Grundsätzlich ist das ein Thema, was extrem beachtet wird, weil es eine Frage der Spenderkompatibilität ist, ob er geschlechteridentisch ist. Also, wir achten sehr auf das Thema Geschlecht bei der allogenen Transplantation mit der Frage der Kompatibilität, ob da eine Abstoßung stattfindet. Aber bezüglich CMV-Verlauf gibt es bisher keinen Unterschied. Deswegen gehen wir eher von einem zufälligen Effekt aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – So hatten wir aber auch die kurze Aussage gewertet, weil wir das ja häufiger schon in anderen Kombinationen diskutiert haben. – Jetzt habe ich Herrn Gehrman, dann Herrn Dr. Bartmann.

Herr Gehrman: Bevor ich zu meinem Punkt komme, würde ich ganz gerne auf die Antwort hinsichtlich der Geschlechterinteraktion eingehen. Also, es gibt eine gewisse Imbalance zu Baseline, das ist richtig. Aber aus statistischer Sicht ist das kein Grund dafür, dass zufällig da eine Interaktion entsteht; diese ist ganz unabhängig von einer Imbalance zu Baseline, wenn da unterschiedliche Effekte sind. Es bleibt dann immer noch die Frage: Ist das Zufall oder nicht? Es wäre sogar eher eine gewisse Verschärfung. Guckt man sich diese Imbalance zu Baseline an, dann hätte Letermovir einen höheren Frauenanteil als die Placebo-Gruppe und hätte dann insgesamt sogar einen gewissen Vorteil. Also, wenn die Interaktion wirklich real wäre, dann wäre sogar eine gewisse Verzerrung zugunsten von Letermovir vorhanden. – Das jetzt nur als Kommentar.

Ich wollte eigentlich zu einem anderen Punkt fragen, zur Mortalität noch einmal: Aus den Unterlagen habe ich entnommen, dass die FDA mehrmals wegen des Mortalitätsstatus, des Überlebensstatus nachgefragt hat, der halt am Anfang nicht von allen Patienten in der Analyse vorhanden war. Dann wurde auch sehr viel davon aufgefüllt, bis auf 18 Patienten am Ende; so habe ich das den Unterlagen entnommen. Richtig?

(Zuruf: Ja!)

Ich wollte nur einmal fragen. Auch diese 18 könnten eventuell wichtig sein, weil ja die Ergebnisse in der Mortalität nicht ganz eindeutig sind. Wurden da irgendwelche Imputationen gemacht, oder wie wurde dann damit umgegangen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Eichel.

Frau Dr. Eichel (MSD): Das ist richtig. Man ist im Nachhinein noch einmal auf die Patienten zugegangen, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, um den Vitalstatus zu erfassen; das ist diese Auswertung „Poststudie“, die wir gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Eichel (MSD): Da das nicht präspezifiziert war, haben nicht alle Ethikkommissionen zugestimmt, dass man im Nachhinein noch einmal auf die Patienten zugeht. Daher ist die Analyse nicht vollständig. Es wurden aber keine weiteren Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Methoden zusätzlich durchgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage?

Herr Gehrman: Also keine. Das heißt aber dann, diese Überlebenszeitanalyse wurde so gemacht, als wenn diese 18 Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt sozusagen zensiert waren?

Frau Dr. Eichel (MSD): Ja, genau.

Herr Gehrman: Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bartmann, Frau Müller.

Herr Dr. Bartmann: Meine Frage zur Mortalität schließt da an; das haben Sie gerade erläutert. Meine Frage bezieht sich auf die einzelnen Auswertungszeitpunkte. Wir haben aus der Auswertung erfahren, dass nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil dokumentiert ist, der dann aber nach den 48 Wochen eben nicht mehr statistisch signifikant ist. Ich frage Sie, ob Sie das bestätigen können und ob das mit dem gerade beschriebenen Auswertungsvorgehen „Poststudie“ so zu erklären ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Ich müsste es noch einmal konkretisieren. Es ist eine Nachfrage zum Studiendesign, wenn ich das richtig verstanden habe, zu den unterschiedlichen Auswertungszeitpunkten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Eichel.

Frau Dr. Eichel (MSD): Wir haben die Mortalität zu Woche 16, 24 und 48 dargestellt. Zu Woche 24 sehen wir ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Letermovir. Zu Woche 48 ist der Effekt

erhalten geblieben; allerdings ist die statistische Signifikanz nicht mehr vorhanden. In der Poststudien-Population, in die diese zusätzlichen Patienten mit einfließen, ist auch keine statistische Signifikanz mehr zu erkennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bartmann, ist das so?

Herr Dr. Bartmann: Mir ist nicht ganz klar, wenn Sie sagen, dass dieser Effekt erhalten blieb. Der ist nicht mehr nach 48 Stunden – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 48 Wochen!

Herr Dr. Bartmann: Nach 48 Wochen – Entschuldigung! – ist der Effekt nicht mehr darstellbar. Diesbezüglich wollte ich nachfragen, wie man eine Erklärung dafür finden kann.

Herr Weißflog (MSD): Ich denke, wir sollten das Wirkprinzip der Prophylaxe mit Leternovir noch einmal ganz kurz erläutern, weil das, glaube ich, da Aufschluss geben kann. – Frau Escher.

Frau Escher (MSD): Leternovir-Prophylaxe wurde ja 100 Tage gegeben, also bis Woche 14. Der erste Mortalitätsendpunkt war dann Woche 24, also zehn Wochen nach der Prophylaxe, bei dem es auch signifikant war. Woche 48 war dann 34 Wochen nach Ende der Prophylaxe. Der Endpunkt war dann nicht mehr signifikant, aber man sieht an den Kurven, dass der Abstand erhalten bleibt. Da sind halt auch Patienten herausgefallen.

Vielleicht kann man danach auch noch einmal die Fachgesellschaft fragen. Das liegt nach unserem Ermessen auch daran, dass einfach 34 Wochen nach Absetzen der Prophylaxe der Patient – – Der allogene Stammzelltransplantationspatient hat ja noch diverse andere Infektionen und Begleiterkrankungen, und sie nehmen natürlich dann, wenn die Prophylaxe abgesetzt ist, auch Einfluss. Aber vielleicht kann dazu die Fachgesellschaft noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Professor Ostermann.

Herr Prof. Dr. Ostermann (DGHO): Das ist sicherlich der Punkt: Der Patient ist ja nicht gesund, wenn er Tag 100 erreicht hat. Vielmehr haben wir natürlich auch eine Mortalität, die darüber hinausgeht. Sie kann komplikationsbezogen sein, sie kann aber auch auf einen Rückfall der Erkrankung bezogen sein. Natürlich gibt es nach der allogenen Transplantation weiterhin Rückfälle der Grunderkrankung, an denen der Patient auch sterben kann, sodass dies natürlich die Gesamtmortalität beeinflusst.

Ein Aspekt, den ich aber auch noch einmal bringen würde, ist der, dass die Leternovir-Prophylaxe nur für einen begrenzten Zeitraum gegeben worden ist, und wenn man sich nach Tag 100 anschaut, wie die CMV-Reaktivierung in der Leternovir-Gruppe aussieht, so steigt sie mit einer gewissen Verzögerung zum Absetzen der Prophylaxe dann auch wieder an. Von daher muss man also sagen: Leternovir war effektiv, solange es gegeben worden ist; über den langen Zeitraum danach gibt es einige Reaktivierungen, sodass es natürlich auch zu einer erhöhten Morbidität und gegebenenfalls auch Mortalität führen konnte, dass die Prophylaxe eben nur so relativ kurz durchgeführt worden ist. Das war auch das, was wir aus der Studie gelernt haben, dass Tag 100 wahrscheinlich auch nicht unbedingt das ist, was für alle Patienten ausreichend ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel und dann Frau Müller.

Frau Bickel: Was war dann die Rationale, diesen Tag 100 einzusetzen? Wenn man also in der Praxis sieht, dass es danach wieder ansteigt, geben Sie das in der Praxis dann länger? Das ist wiederum eine Frage an die Fachgesellschaften.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ostermann.

Herr Prof. Dr. Ostermann (DGHO): Wenn wir etwas zu Ende gebracht haben, dann sind wir schlauer als zu dem Zeitpunkt, bevor wir es angefangen haben. Die Idee dahinter war natürlich, dass aus den Daten, die wir aus der präemptiven Therapie kennen, die hauptsächliche Gefahr eben wirklich die ersten 100 Tage sind. Deswegen macht es auch Sinn, dass man sich im Studiendesign darauf beschränkt hat; denn ohne eine Prophylaxe und mit einer wirksamen präemptiven Therapie reaktivieren eben die meisten Patienten schon in den ersten 100 Tagen. Wenn Sie jetzt aber eine Prophylaxe machen, die zunächst einmal effektiv verhindert, dass die CMV-Viren ansteigen, kann es offensichtlich so sein, dass dann auch über den Zeitraum von 100 Tagen hinaus das Risiko für eine Reaktivierung besteht. Das ist in der Tat ein Punkt, über den wir uns Gedanken machen müssen, wie wir das in der Zukunft handhaben wollen. Aber das ist ja eben etwas, was erst aus den Ergebnissen dieser Studie herausgekommen ist und das man daher im Design der Studie nicht berücksichtigen konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Professor Gerbitz.

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Vielleicht ergänzend Folgendes: CMV wird über T-Zellen kontrolliert. Sie haben einen schweren T-Zelldefekt nach Transplantation für sicherlich die ersten 180 Tage, und Sie geben dem Patienten Ciclosporin; das heißt, T-Zellentwicklung wird substantiell verhindert. Wenn Sie jetzt ex post auf diese Studie gucken, eine sehr effektive Replikationsprophylaxe für CMV haben, ist das Immunsystem vielleicht wenig mit diesem Virus konfrontiert und kann sich auch nicht so entwickeln, sodass spätere Reaktivierungen mit Absetzen dieser Prophylaxe möglich sind. Das lernen wird gerade daraus. Sie erschlagen ja mit Letermovir nicht das Problem CMV, sondern Sie verhindern nur die Replikation. Effektiv kontrolliert wird es nur durch das Immunsystem selber, durch T-Zellen, die spezifisch für dieses Virus sind. Also, die optimale Prophylaxe wäre die Gabe von spezifischen T-Zellen, möglichst früh. Aber das ist halt Zukunftsmusik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich als Nächste Frau Müller und dann Herrn Hälbig.

Frau Dr. Müller: Ich will noch einmal ganz kurz zu der Frage hinsichtlich derjenigen Patienten zurückgehen, für die keine Ergebnisse zum Overall Survival vorliegen und die Sie ja zensiert haben, wie Sie gesagt haben. Da nannten Sie eben als Begründung, dass die Ethikkommissionen dem teilweise nicht zugestimmt hätten – Sie haben versucht, es nachträglich noch einmal zu erheben –, weil es kein präspezifizierter Endpunkt gewesen war. Nun hatte ich vorhin gefragt, wie das mit dem Overall Survival ist, und da haben Sie gesagt, nein, als Safety-Endpunkt war das so geplant. Könnten Sie das noch mal kurz aufklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Eichel.

Frau Dr. Eichel (MSD): Also, der Endpunkt war in der Tat präspezifiziert; aber das Erfassen des Vitalstatus der Patienten, die die Studie frühzeitig abgebrochen haben, wurde erst im Nachhinein durchgeführt. Diese zusätzliche Erfassung des Vitalstatus war nicht präspezifiziert, und da haben nicht alle Ethikkommissionen zugestimmt.

Frau Dr. Müller: Also war es präspezifiziert nur bis zum Therapieabbruch, als Safety-Endpunkt sozusagen. – Okay.

Frau Dr. Eichel (MSD): Bis Woche 48 nach Transplantation oder bis zum Therapieabbruch.

Frau Dr. Müller: Okay, also nicht im klassischen Sinne. – Okay, alles klar. Gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Herrn Hälbig, dann Frau Rissling und Herrn Gehrman.

Herr Dr. Hälbig: Es hat sich geklärt meinerseits.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling. – Dann kommt auch noch Herr Dr. Bartmann.

Frau Dr. Rissling: Ich habe noch eine Frage zu den Infektionen. Sie haben ja in den Stellungnahmen Neuberechnungen zu den unerwünschten Ereignissen eingereicht. Wie erklären Sie sich, dass der Anteil der Patienten mit Infektionen im Letermovir-Arm höher war als im Placebo-Arm, nachdem die Morbiditätsendpunkte, unter anderem CMV-Infektionen und opportunistische Infektionen, herausgerechnet worden sind? Ich will gern wissen: Was für Infektionen sind das, und wie unterscheiden sie sich zu dem Endpunkt opportunistische Infektionen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Eichel, Sie müssen es eigentlich machen. Sie gucken zwar jetzt im Moment ein bisschen ratlos; aber machen Sie es trotzdem.

Frau Dr. Eichel (MSD): Könnte ich Sie bitten, die Frage noch einmal zu formulieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Rissling: Sie haben in den Stellungnahmen Neuberechnungen zu unerwünschten Ereignissen eingereicht, und in der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ hat sich gezeigt, dass nach Herausrechnen bestimmter Morbiditätsendpunkte – CMV-Infektionen, opportunistische Infektionen, GvHD – der Anteil der Patienten im Letermovir-Arm mit Infektionen bzw. parasitären Erkrankungen höher war. Ich würde gerne einfach wissen: Was sind das für Infektionen, und wie unterscheiden sie sich vom Endpunkt opportunistische Infektion? Hierzu vielleicht noch ein Nachtrag: Wie wurde der Endpunkt opportunistische Infektion operationalisiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Eichel.

Frau Dr. Eichel (MSD): Danke schön. – Der Endpunkt opportunistische Infektion wurde operationalisiert als bakterielle oder fungale Infektionen. Wie von Ihnen angesprochen, haben wir mit der Stellungnahme Nachberechnungen nachgereicht, um die CMV-Infektionen, die CMV-Virämie, opportunistische Infektionen und Rehospitalisierungen aus den unerwünschten Ereignissen herauszurechnen. Das Sicherheitsprofil von Letermovir bleibt sehr ähnlich dem von Placebo, auch wenn man diese zusätzlich als Endpunkte dargestellten Parameter herausrechnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das? – Frau Rissling, Nachfrage.

Frau Dr. Rissling: Könnten Sie denn ein paar Beispiele nennen? Es geht um Folgendes: Bei dem Endpunkt opportunistische Infektion war es im Protokoll so angegeben, dass der Prüfarzt entscheiden

konnte, welche Infektion als opportunistisch galt und welche nicht. Die Studie wurde international durchgeführt. Insofern würde mich auch interessieren: Wie einheitlich standardisiert war das Vorgehen? Ich würde gerne trotzdem wissen: Was waren das für Infektionen, die nicht als opportunistisch galten, die aber im Letermovir-Arm häufiger aufgetreten sind?

Frau Dr. Eichel (MSD): Die opportunistischen Infektionen wurden systematisch bis zum Ende der Studienphase erfasst. Bis zu Woche 48 wurden also zu jeder Visite opportunistische Infektionen im elektronischen Erhebungsbogen systematisch durch den Prüfarzt dokumentiert. – Zu den parasitären Erkrankungen kann ich jetzt auch nichts weiter sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Sie sehen bei uns gerade ein klein wenig Ratlosigkeit. Wenn wir da im Nachhinein noch etwas aufklären können, würden wir das gerne tun. Also, wir nehmen die Frage mit, aber wir können das in dem Moment nicht weiter ausführen.

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

Frau Dr. Müller: Wenn ich es richtig verstanden habe, Frau Rissling, ging es um die nicht opportunistischen Infektionen, die ja auch relevant sind, weil man ja auch eine funktionierende Immunabwehr gegen andere, nicht opportunistische Infektionen haben muss. Ich glaube, dazu wurde, wenn ich das richtig verstanden habe, von der FBMed ein Unterschied bemerkt, dass sie unter Letermovir häufiger auftraten, und gefragt, ob Sie dazu etwas sagen könnten. Die sind ja auch relevant, auch wenn wir hier jetzt primär über eine opportunistische Infektion reden.

Frau Dr. Eichel (MSD): Wir haben in der Nutzenbewertung oder im Dossier alle Endpunkte umfassend dargestellt. Bei der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gab es einem statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Letermovir, für die Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ ebenfalls, und für die Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ lag jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie schauen uns an; wir murmeln gerade unter uns. – Für uns ist es immer schwierig, wenn solche Stellungnahmen nachträglich eingereicht werden, die wir für klinisch relevant halten, aber überhaupt nicht einordnen können. Also, wenn Sie unsere Fachexpertise dazu haben möchten, wären wir bereit, das kurzfristig zu tun, sofern wir auf die Stellungnahme, auf die Daten noch draufgucken sollen. – Ich biete es nur so offen an. Wir finden das Thema wichtig, aber wir können es im Moment nicht einordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Gehrman, Herrn Bartmann und Frau Robert.

Herr Gehrman: Ich habe eine Anfrage in Bezug auf eventuelle Zusatzanalysen, die vielleicht noch gemacht werden können. Einmal zurück zu diesen 18 Patienten ohne Survival-Status: Könnte man denn da zumindest die Verteilung der Abbruchgründe und auf die Therapie-Arme erfahren, sodass man das wenigstens sieht, um das einschätzen zu können? Wäre so etwas möglich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Eichel oder Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Ich kann da ganz vorsichtig zusagen, es einmal mitnehmen. Ich kann es an dieser Stelle nicht beantworten. Aber wir nehmen es noch einmal mit und klären es noch einmal.

Herr Gehrman: Wenn ich noch die zweite Frage dazu stellen darf: Die Studienpopulationen für Wirksamkeit und Sicherheit gehen ja ziemlich auseinander; das sind 70 Patienten Unterschied. In der Wirksamkeit sind es 70 weniger. Das lag wohl irgendwie an dem Design, dass kurz vor Behandlung erst noch einmal festgestellt wurde, ob die CMV-Virämie vorhanden ist.

Erstens habe ich nicht ganz verstanden, warum man dann nicht die Randomisierung erst genau zu dem Zeitpunkt so macht, dass die Populationen nicht so weit auseinanderdriften. Das wäre die erste Frage.

Zweitens: Wenn es jetzt schon so ist, wie es ist, könnte man dann für die Safety-Analyse das auch noch einmal auf der Wirksamkeitspopulation machen? Dann könnte man auch für diese Population diese Sachen besser gegenüberstellen, Safety und Efficacy, als Sensitivitätsanalyse sozusagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Escher.

Frau Escher (MSD): Zu Ihrer Frage eins kann ich gerne etwas sagen. Die 70 Patienten, von denen Sie sprechen, waren schon randomisiert und haben schon Letemovir bekommen. Das Blut wird noch ins Zentrallabor geschickt, um zu schauen, ob sie über 150 oder 300 Kopien sind, je nach Risikofaktor. Hat sich im Nachhinein herausgestellt, dass sie zum Beispiel 151 Kopien hatten, wurden sie aus der Analyse herausgenommen, weil es dann im Prinzip schon als präemptive Therapie galt. Daher rühren diese 70 Patienten Unterschied. Das heißt, man hat im Nachhinein festgestellt, dass sie nach Studiendefinition schon reaktiviert hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Könnten Sie den zweiten Teil der Frage noch spezifizieren? Sorry.

Herr Gehrman: Das war jetzt nur die Frage, ob man noch eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die Sicherheit macht, und zwar auf der Population der Wirksamkeit, weil es schwierig ist, wenn man zwei unterschiedliche Populationen hat und Sicherheitsprofil gegen Wirksamkeitsprofil beurteilen will, sodass man da zumindest zusätzlich noch einmal die gleiche Population für die Sicherheit hat, die auch in der Wirksamkeit ist.

Frau Dr. Eichel (MSD): Theoretisch ist so etwas sicherlich möglich; ob das sinnvoll ist, weiß ich nicht genau. Im Studienprotokoll präspezifiziert ist eine Sicherheitspopulation, also die Safety-Population, für die Sicherheitsparameter und die entsprechende FAS-Population für die Wirksamkeitsparameter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Mein Vorschlag ist Folgendes: Wir teilen Ihnen mit, wenn wir das nach dieser Anhörung für sinnvoll halten. Sie haben ja noch eine Reihe von Daten nachgeliefert, die wir uns auch noch anschauen müssen. Wenn wir dann zu dem Ergebnis kommen, dass wir das für zielführend halten, würden wir eine entsprechende Bitte übermitteln, –

Herr Weißflog (MSD): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): – weil das aus meiner Sicht auch die entscheidende Frage ist: Bringt uns das weiter, oder bringt es uns nicht weiter? – Herr Bartmann, Frau Robert.

Herr Dr. Bartmann: Ich will noch eine Frage stellen, weil ich das jetzt aus der Bewertung nicht präsent habe. Bei den Spendern gab es sowohl CMV-seropositive als auch CMV-seronegative Spender. Es wurde am Anfang gesagt, dass es durchaus auch einen positiven Effekt haben könnte, wenn eine Immunität – so habe ich es verstanden – mit übertragen werde. Meine Frage: Gibt es da Erkenntnisse bezüglich der Spender-Seropositivität? Gibt es da Unterschiede bei den Ergebnissen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Eichel.

Frau Dr. Eichel (MSD): Auf Basis der Studiendaten selber gibt es hier keine Auffälligkeiten in den Subgruppenanalysen. Deswegen können wir auf Basis der Studiendaten hierzu nichts weiter sagen.

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

Frau Robert: Ich möchte noch einmal ganz kurz etwas zu den unerwünschten Ereignissen sagen. Sie sagten vorhin, dass das Präparat im Vergleich zu Placebo trotzdem noch relativ nebenwirkungsarm sei. Allerdings muss man auch dazu sagen, dass im Placebo-Arm doch relativ früh und häufig eine präemptive Therapie eingeleitet wurde. Die Frage ist, inwiefern da nicht auch die Nebenwirkungen, die zum Beispiel durch die Ganciclovir-Gabe entstehen, mitgezählt werden können oder müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Professor Gerbitz.

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Also, vielleicht noch einmal einen Schritt zurück. Wir heben immer so auf dieses Survival ab. Es wurde in der Studie gut gezeigt, dass es aufgrund der niedrigeren Reaktivierungen eine Reduktion der Hospitalisierung gab. Das ist ja schon per se ein enormer Benefit, weil Sie die gesamte Toxizität, die renale Toxizität, die Knochenmarkstoxizität von Ganciclovir nicht haben, weil Sie nicht therapieren müssen. Insofern müssen Sie das schon mit hineinbringen und müssen das letztlich miteinander vergleichen. Sie können über die präemptive Therapie, die Sie durch die Prävention vermieden haben, den Unterschied schon deutlich sehen. Im Survival schrumpft das durch die präemptive Therapie mit Ganciclovir sehr zusammen; aber in der Nebenwirkung, in der Lebensqualität und der Hospitalisierungsrate ist es natürlich schon deutlich unterschiedlich. – Ist die Frage beantwortet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich glaube nicht. – Frau Robert, bitte.

Frau Robert: Nein. – Meine Frage bezog sich eher darauf, dass im UE-Arm doch eigentlich auch Nebenwirkungen durch die Gabe von Ganciclovir mit erfasst werden, sodass man nicht unbedingt sagen kann, das sei ein Vergleich gegenüber Placebo. Vielmehr ist es ein Placebo-Vergleich, aber trotzdem mit gleichzeitiger Gabe von Ganciclovir durch die präemptive Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ostermann.

Herr Prof. Dr. Ostermann (DGHO): Es sind ja nicht alle Patienten im Placebo-Arm mit Ganciclovir behandelt worden. Zudem dürfen Sie nicht vergessen, dass dies keine Patientenpopulation ist, die nur mit dem einem oder einem anderen Medikament behandelt wird. Das sind ja oft immer noch schwerkranke Patienten, die zum Beispiel wegen der GvHD, die sie entwickelt haben, wegen anderer Komplikationen, die sie entwickelt haben, in der Regel – keine Ahnung – auf zehn oder x Medikamenten laufen und natürlich von all diesen Medikamenten ebenfalls Nebenwirkungen haben. Von daher ist der Background, vor dem das Toxizitätsprofil angesehen werden muss, schon enorm.

Meines Erachtens kann man aus den berichteten Nebenwirkungen sagen, dass im Vergleich zu der Placebo-Gruppe für die Prophylaxe, aber natürlich für die Gruppe an Patienten, die auch anders behandelt wird, nichts heraussticht, was eine besondere Nebenwirkung von Letermovir zu sein scheint. Das kann man, glaube ich, sagen. Aber dass natürlich viele AEs in dieser Studie aufgetreten sind, ist wohl der Gesamtpopulation und der Behandlung dieser Patienten insgesamt auch mit geschuldet. – Ist das beantwortet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Müller und Herrn Schaaber.

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch einmal ganz kurz zurück, auch wenn wir es jetzt eigentlich schon vertagt haben, auf die nicht opportunistischen Infektionen. Es ist noch einmal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich zitiere es vielleicht kurz, damit hier irgendwie gefolgt werden kann, wovon geredet wird. Sie haben ja in der Stellungnahme Daten nachgereicht, bei denen Sie bestimmte Doppelzählungen, die moniert wurden, weil Sie halt Efficacy-Endpunkte bei der Safety mit erfasst haben, herausgerechnet haben.

Nun zeigt sich – Sie haben es eben auch ganz kurz erwähnt – in der MedDRA-SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ein Nachteil für Letermovir. Also, zunächst einmal: UEs insgesamt mit einer Hazard Ratio von 1,32, einem 95-Prozent-Konfidenzintervall von 1,08 bis 1,62 und einem p-Wert von 0,005; alles vorbehaltlich einer Nachbewertung – ich zitiere es –; und wenn man jetzt nur die SUEs anguckt, ebenfalls in der System Organ Class „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, eben ohne die opportunistischen Infektionen, ergibt sich auch ein Nachteil unter Letermovir mit einer Hazard Ratio von 1,76, die noch höher ist – 95 Prozent Konfidenzintervall, 1,05 bis 2,93 –, und einem p-Wert von 0,027. Das sind die Daten, die Sie mit der Stellungnahme vorgelegt haben; Sie nicken.

Jetzt ist meine Frage einfach, ob Sie dazu in medizinischer Hinsicht noch etwas sagen können, ob Sie da irgendeinen möglichen Erklärungsansatz haben – vielleicht Frau Escher, die als Medizinerin hierfür zuständig ist, wenn ich das richtig verstanden habe – oder ob Sie irgendwie erklären können, warum jetzt, da die CMV-Infektionen und die opportunistischen Infektionen herausgerechnet sind, sich hier für die nicht opportunistischen Infektionen ein Nachteil zeigt. Gibt es da irgendeine Rationale?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Sie hatten sich als Erster bewegt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz: Wie hoch ist die absolute Zahl von Infektionen im Letermovir-Arm? – Wie hoch ist die absolute Zahl? Die relativen habe ich jetzt kapiert. Reden wir über eine hohe Zahl oder über eine kleine Zahl von Infektionen?

Frau Dr. Müller: Da müsste ich jetzt einmal in den Anhang hineingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Vielleicht könnten wir das mit den angebotenen Nachreichungen irgendwie noch klären, weil ich denke, das – –

Frau Dr. Müller: Ja; aber ich hätte da gerne absolute – – Na gut, okay.

Herr Weißflog (MSD): Wir kommen dem gerne nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Von Angesicht zu Angesicht.

Frau Dr. Müller: Sie haben das nicht intern besprochen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hören wir erst einmal den FB-Med und dann Herrn Professor Ostermann.

Frau Dr. Rissling: Ich habe die absoluten Zahlen. Das wären im Letermovir-Arm 190 und im Placebo-Arm 74.

(Frau Dr. Müller: Für UE insgesamt?)

– Für Infektionen und parasitäre Erkrankungen, und UEs insgesamt – –

Frau Dr. Müller: Es ist ja einmal in den UEs insgesamt und einmal nur in den SUEs.

Frau Dr. Rissling: Genau. Also, es ist die Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“.

Frau Dr. Müller: In allen UEs, unabhängig vom Schweregrad, waren sie?

Frau Dr. Rissling: Ja.

Frau Dr. Müller: Und SUEs? Da war der Effekt ja doch ...

Frau Dr. Rissling: Das waren 58 im Letermovir-Arm und 17 im Placebo-Arm.

Frau Dr. Müller: Okay.

Frau Dr. Eichel (MSD): Ergänzend hierzu: Es sind 15,5 Prozent unter Letermovir und 8,9 Prozent unter Placebo, also 6 Prozentpunkte Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dieser Wert von 6 Prozent absolut würde uns bei dem extrem heterogenen und komplexen Krankheitsbild zunächst einmal nicht schockieren, wenn es so ist. Dafür sind uns die Gruppen zu heterogen in den Armen; außerdem ist es keine präspezifizierte Gruppe gewesen.

Das, was gerade eben gesagt wurde, auch wegen der Placebo-Kontrolle: 10 bis 15 Medikamente bekommen alle diese Patienten regelhaft. Wenn da noch Placebo hinzukommt, dann gibt es natürlich unendlich viele Nebenwirkungen, und wir gucken uns die Unterschiede an. Deswegen hatten wir uns auch in unserer Stellungnahme auf die wirklichen Unterschiede zwischen den Armen konzentriert und dann gefunden, dass die Unterschiede, zum Beispiel Diarrhö, unter Letermovir leicht höher liegen.

Ich finde es schon wichtig von den Zahlen her, dass es so ist; aber ein solcher Unterschied von 15 gegen 8 Prozent bei einem so heterogenen Patientenkollektiv wäre für uns kein wirklich gravierender Punkt, bei dem wir sagen würden, da müssten wir auf bestimmte Dinge häufiger achten oder engere Kontrollen vornehmen oder so etwas oder ein bestimmtes Screening häufiger machen. Da würden wir uns erst einmal nicht wundern. Deshalb haben wir am Anfang die Registerdaten zitiert. Um solche Heterogenitäten herauszuholen, sind die Registerdaten an neuneinhalbtausend Patienten erfasst worden, um wirkliche Unterschiede festzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ostermann ergänzend.

Herr Prof. Dr. Ostermann (DGHO): Noch ganz kurz zur Ergänzung. Wir sehen aus dem Wirkmechanismus von Letermovir auch keinen nachvollziehbaren Grund, warum andere Infektionen häufiger auftreten können, weil es eine ganz klare Aktion auf dieses Virus ist und nicht das Immunsystem insgesamt beeinträchtigt. Von daher glauben wir nicht, dass ein Mechanismus dahinter ist. Man muss ja auch Folgendes sagen: Wenn Sie sich die System Organ Classes angucken und da 20 SUEs vergleichen, dann werden Sie halt irgendwann auch einmal etwas Positives an Unterschied finden. Also, wir sind über diese Aussagen insgesamt nicht so beunruhigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schaaber und Frau Holtkamp.

Herr Schaaber: Ich habe doch noch eine Nachfrage zu der Frage von Frau Robert. Sie haben das eben elegant an die Experten weitergegeben. Sie sagten im Eingangsstatement, dass die unerwünschten Wirkungen quasi auf Placebo-Niveau wären, wenn ich mich richtig erinnere. Da stellt sich für mich tatsächlich erneut die Frage, ob man das so sagen kann. Ich verstehe ja, dass es ein Vorteil ist, vorher zu behandeln und nicht zu warten, bis die Infektion auftritt, oder diese präemptive Maßnahme zu machen. Trotzdem bleibt die Frage von Frau Robert meines Erachtens berechtigt, ob man wirklich vom Placebo-Niveau sprechen kann, wenn im Placebo-Arm eben das andere Medikament eingesetzt wurde, das da ebenfalls nicht gut verträglich ist.

Frau Dr. Eichel (MSD): Wir haben auch zusätzlich Analysen auf Basis der Time-to-Event-Analysen durchgeführt, also das Hazard Ratio berechnet, wo man die Zeit bis zum ersten Ereignis nimmt. Auch auf Basis dieser Analysen sieht man keine Unterschiede zwischen Letermovir und Placebo bzw. gibt es für den Endpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ immer noch den statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Letermovir.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich möchte noch einmal auf diese 100-Tage-Grenze eingehen. Da hatten Sie relativ deutlich gesagt, Sie hätten eigentlich erst in der Studie gelernt, dass es vielleicht nicht ganz so sinnvoll ist. Nun hat sie aber auch Eingang in die Fachinformation gefunden. Wäre es also nicht vielleicht sinnvoller, das zum Beispiel T-Zellen-gesteuert oder auch abhängig vom Risiko zu machen? Die Fachexperten hatten ja auch in ihrer Stellungnahme eingeräumt – das empfand ich als einen interessanten Aspekt –, dass man auch noch einmal zwischen Patienten mit niedrigen und denen mit hohen Werten unterscheidet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ostermann.

Herr Prof. Dr. Ostermann (DGHO): Eigentlich ist dies, wie ich es eben schon einmal gesagt habe, eine Studie, um ein Prinzip zu testen, mit einem Studienprotokoll, das diese 100 Tage beinhaltet. Auf diesen Daten der Phase-III-Studie basiert jetzt die Zulassung und natürlich auch die Fachinformation. Deswegen ist natürlich für uns erst einmal klar, dass die Daten jetzt nur bis zu diesem Punkt generiert worden sind. Natürlich ist der folgende Schritt, den wir jetzt tun, die nächste Hypothese zu generieren; sie würde lauten: Macht es Sinn, weiter als 100 Tage zu behandeln? Das ist eine Hypothese, die im Raum steht. Ich glaube, das kann man im Moment nicht beantworten; um das angehen zu können, braucht es natürlich mehr Daten.

Frau Dr. Holtkamp: Meine Frage war ja auch einfach, ob man das vielleicht besser T-Zell-gesteuert macht, also CD4+-Zellen, und eben auch abhängig vom Risiko.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ungefähr vor einem halben Jahr haben wir hier über ein Lymphom-Präparat von einer anderen Firma diskutiert. Da hatten sie herausgerechnet, dass diejenigen 20 Prozent, die schnell progredient waren, von dem bestimmten Präparat besser profitieren würden. Dazu war unsere Stellungnahme: Ja, das ist wirklich vielleicht auch eine Lernkurve. Trotzdem haben wir uns insgesamt kritisch geäußert, weil es so schwierig ist, anhand der Lerneffekte eines Präparates das gesamte Vorgehen und nachträglich die Kriterien, nach denen man beurteilt, auch noch zu verbessern.

Ihren Punkt kann ich sehr gut nachvollziehen; aber das wäre der nächste Schritt. Das kann man, glaube ich, jetzt nicht ändern, sondern da muss man gucken, ob dieser T-Zell-gesteuerte Schritt wirklich der bessere Endpunkt ist. Ich kann mir das vorstellen. Das Problem, das Professor Gerbitz angesprochen hat, bleibt trotzdem: Es wird noch schwieriger über die Zentren hinweg zu standardisieren sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie noch ergänzen, Herr Gerbitz? Sie hatten eben auch körperliche Aktivität gezeigt. Wer sich hier bewegt, bekommt das Wort.

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Ich kann gern noch ergänzen. Das rein numerische Messen von T-Zellen ist in dieser Situation nicht sinnvoll; denn Sie müssen wissen, wie viele T-Zellen Spezifität gegen CMV haben, und da bringt Ihnen die numerische Anzahl nichts. Das Messen von spezifischen T-Zellen ist nicht trivial und hat genau das Problem der Standardisierung. Das heißt, wenn Sie das an mehreren Zentren machen, wird es schwierig. Es ist sicherlich Zukunftsmusik und sicherlich richtig, aber im Moment nicht so richtig durchführbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Das finde ich nachvollziehbar. – Meine Frage zu dem Hoch- und Niedrigrisiko ist immer noch nicht beantwortet. Sehen Sie hier Unterschiede? Wo würden Sie das eher oder weniger einsetzen oder kürzer oder länger?

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Beim Höchstisiko, sprich positiver Patient und negativer Spender, würden wir es gerne wahrscheinlich am längsten einsetzen, weil da die Reaktivierungsraten am höchsten sind und auch immer wieder am spätesten kommen können. Sie müssen ja eine ganz neue Immunität aufbauen, unter schlechtesten Bedingungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal, Frau Holtkamp? – Ja, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch zwei andere Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, gerne. – Bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Mich würde noch interessieren, was insbesondere die Kliniker von der von Bio-test in die Diskussion eingebrachten CMV-Hyperimmunglobin-Prophylaxe halten. Wäre das eine Alternative?

Herr Prof. Dr. Gerbitz (DAG-KBT): Diese CMV-Hyperimmunglobine gibt es ja bereits so lange, wie ich es kenne, seit 20 Jahren oder so etwas. Meines Erachtens haben nie richtig gut Daten gezeigt, dass das wirklich effektiv ist. Das hängt wahrscheinlich mit der Immunität gegen CMV zusammen. Das ist eine sehr komplexe Immunität, in der T-Zellen eine wesentliche Rolle spielen, aber wahrscheinlich auch Antikörper beteiligt sind. Aber ob das eine das andere ersetzen kann, ist eigentlich im Moment unklar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Die letzte Frage. Leukämie und Stammzelltransplantation gibt es natürlich auch bei Kindern. Plant der pU da eine Erweiterung?

Frau Escher (MSD): Ja, wir haben eine pädiatrische Studie geplant. Sie startet noch in diesem Jahr.

Frau Dr. Holtkamp: Danke.

(Frau Escher [MSD]: Protokoll 030 heißt die Studie!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, es gibt keine Frage mehr, oder Sie wollten nichts mehr sagen? – Ich schaue in die Runde: Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Dann würde ich, wenn Sie wünschen, Herr Weißflog, Ihnen noch kurz die Möglichkeit geben zusammenzufassen.

Herr Weißflog (MSD): Vielen Dank für die konstruktive Diskussion. In der heutigen Diskussion hatte die Debatte darüber, wie wichtig die Verhinderung bzw. Verschiebung einer präemptiven Therapie ist, keinen größeren Anteil. Wir wollten das aber gerne noch einmal festhalten, ebenso, dass der kombinierte primäre Endpunkt als patientenrelevant anzuerkennen ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie hier waren und dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben.

Wir werden das in unsere Diskussionen, in unsere Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. – Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 12:52 Uhr