



Mündliche Anhörung

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

hier: Maribavir (D-898)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. April 2023
von 10:00 Uhr bis 10:56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH**:

Frau Serdani-Neuhaus

Frau Biebernick

Frau Dr. Fanter

Herr PD Dr. Hahn

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Arbeitskreises Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)**:

Herr Dr. Teschner

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG HSZT)**:

Frau Dr. Wagner-Drouet

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Gottlieb

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité Universitätsmedizin Berlin**:

Herr Prof. Dr. Budde

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

Frau Dr. Brüning

Frau Walz

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, heute ist ausnahmsweise Mittwoch der Anhörungstag. Wir beginnen mit der mündlichen Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren Maribavir. Hier haben wir es mit einem Orphan zu tun, und Basis der heutigen Anhörung des Stellungnahmeverfahrens ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. März dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Takeda GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie und die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, als weiteres pharmazeutisches Unternehmen MSD Sharp & Dohme und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Takeda GmbH müssten anwesend sein Frau Serdani-Neuhaus, Frau Biebernick, Frau Dr. Fanter und Herr PD Dr. Hahn, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann – er fehlt noch –, für AGIHO Herr Dr. Teschner, für die DAG HSZT Frau Dr. Wagner-Drouet, für die DGP Herr Professor Dr. Gottlieb – Fragezeichen –, für die Charité Universitätsmedizin Berlin Herr Professor Dr. Budde, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Brüning und Frau Walz und für den vfa Herr Bussilliat. Ich frage noch einmal: Herr Professor Wörmann? Herr Professor Gottlieb? – Dann haben wir die beiden mit Fragezeichen.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zur Dossierbewertung und zum Dossier einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Takeda?

Frau Dr. Fanter (Takeda): Ich mache das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dr. Fanter.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit, diese Diskussionsrunde mit einigen einleitenden Worten begrüßen zu dürfen. Zu Beginn möchte ich vorstellen, wer Takeda in dieser Anhörung vertreten wird. Frau Biebernick nimmt als Vertreterin der medizinischen Fachabteilung bei Takeda teil. Herr Hahn war als Biostatistiker an der Dossiererstellung beteiligt und wird zur Methodik der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie sowie zu den statistischen Auswertungen Stellung nehmen. Frau Serdani-Neuhaus kennt als HTA-Managerin die vorgelegten Daten im Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme am besten, und mein Name ist Lena Fanter. Ich verantworte das Verfahren Market accessseitig bei Takeda.

Wir sprechen heute über Maribavir als eine neue Behandlung für eine Patientenpopulation, die aus verschiedenen Gründen in eine potenziell lebensbedrohliche Situation geraten ist, in der sie auf die Verfügbarkeit eines Transplantats bzw. Organspenders angewiesen waren, Glück hatten, dass sie nach teilweiser langer Wartezeit eine Transplantation erhielten und somit ihre Grunderkrankung erst einmal erfolgreich behandelt wurde. Durch die transplantatbegleitende Immunsuppression aber haben diese Patienten im weiteren Verlauf eine klinisch ausgeprägte Infektion mit dem Cytomegalievirus entwickelt, die den Erhalt des Transplantats und somit abermals das Leben des Patienten gefährden kann.

Zur Therapie einer aktiven CMV-Infektion bei Immunsupprimierten werden bislang die Virostatika Ganciclovir, dessen orales Prodrug Valganciclovir, aber auch Foscarnet oder

Cidofovir eingesetzt. Da CMV wie alle Herpesviren in die Latenz übergehen, ist mit keinem Medikament eine Elimination zu erreichen, sondern nur eine Hemmung der Virusvermehrung möglich. Solange der Patient keine CMV-spezifische Immunität besitzt, muss mit einer CMV-Reaktivierung gerechnet werden. Alle Medikamente gehen jedoch mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen wie Knochenmarks- bzw. Nephrotoxizität einher. Genau diese Toxizitäten sind höchstproblematisch für die Zielpopulation der transplantierten Patienten.

Das auch nur ansatzweise Eintreten einer Neutropenie bei Patienten nach hämatologischer Stammzelltransplantation indiziert einen beginnenden Transplantatverlust und zieht unmittelbar einen Therapieabbruch nach sich. Bei HSZT-Patienten wird eher mit dem nierentoxischen Virostatika Foscarnet oder Cidofovir therapiert, zur Not bis zur Dialysepflicht, um in jedem Fall eine Neutropenie und den Transplantatverlust zu vermeiden.

Ganz anders gestaltet sich das bei Patienten mit einem soliden Organtransplantat. Dafür ist es wichtig, den Kontext zu verstehen, über den wir sprechen. In Deutschland stehen aktuell etwa 8.500 Menschen auf der Warteliste für ein Spenderorgan. Die meisten von ihnen warten auf eine Spenderniere. Im Jahr 2021 wurden in Deutschland 3.500 Organe transplantiert, davon war die Niere mit circa 2.000 Transplantaten das am häufigsten transplantierte Organ.

Entwickelt einer dieser Patienten eine aktive CMV-Infektion, ist unter antiviraler Therapie jedes Anzeichen einer nierenschädigenden Nebenwirkung Grund genug, die Therapie sofort zu beenden. Der Einsatz nierentoxischer Wirkstoffe ist folglich enorm limitiert, um nicht das kostbare Transplantat zu gefährden. Daher wird im refraktären und wenn nötig auch im resistenten Therapiesetting zur Not immer und immer wieder mit Ganciclovir oder Valganciclovir behandelt, solange die CMV-Viruslast damit halbwegs kontrolliert bleibt. Einen immunsupprimierten Patienten mit aktiver CMV-Infektion nicht antiviral zu behandeln, ist keine Option.

Hier spielt Maribavir eine wichtige Rolle zur Deckung des therapeutischen Bedarfs. Der sehr besonderen Therapiesituation wurde in der Maribavir-Zulassungsstudie SOLSTICE Rechnung getragen. Es handelt sich um eine direkt vergleichende, also aktiv kontrollierte randomisierte klinische Studie für das Orphan Drug Maribavir. Die Zulassungsstudie ist aus Sicht von Takeda in jeder Hinsicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens von Maribavir zu quantifizieren.

Takeda hat bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Maribavir alle Erfordernisse der G-BA-Verfahrensordnung berücksichtigt. Daher ist für uns die mit der Nutzenbewertung des G-BA einhergehende Kritik nicht nachvollziehbar, und wir widersprechen dieser ausdrücklich. Das betrifft insbesondere die mit der Existenz eines Rescue-Arms begründete Kritik an der vermeintlichen Nichteinhaltung des ITT-Prinzips. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass Rescue-Arme keineswegs eine Seltenheit in RCTs darstellen, gerade in Indikationen mit einem sehr hohen therapeutischen Bedarf. In keinem vorherigen Verfahren sah der G-BA durch die Existenz eines Rescue-Arms das ITT-Prinzip verletzt.

In der Zulassungsstudie wird gezeigt, dass die Behandlung mit Maribavir zu einer signifikant verbesserten CMV-Infektionskontrolle führt – im Vergleich zu einer vom Prüfarzt vorgenommenen Therapieauswahl. Die Auswahl, welcher antivirale Wirkstoff und welche Kombination von Virostatika geeignet sind, erfolgte nach Maßgabe des Arztes patientenindividuell, ebenso waren die Wahl der angemessenen Dosierung und Anpassung diesbezüglich erlaubt. Diese Vergleichstherapie ist repräsentativ für die Versorgung der Maribavir-Zielpopulation.

Es wurden auch Patienten eingeschlossen, die die Zielpopulation von Maribavir widerspiegeln, mit ein- oder mehrfachrefraktärer CMV-Infektion, sogar resistente Patienten. Hätten wir hier aussortiert, hätte die Studienpopulation nicht die Zielpopulation im Anwendungsgebiet in Gänze abgebildet.

In dieser Studie wurde der primäre Studienendpunkt der CMV-Infektionskontrolle zu Woche 8 mit Maribavir bei 55,7 Prozent und im Vergleichsarm bei 23,9 Prozent der ITT-Population erreicht. Der entscheidende Zusatznutzen von Maribavir liegt aber in der Vermeidung therapielimitierender Toxizität. Im Maribavir-Arm der SOLSTICE-Studie entwickelten genau null Patienten ein UE mit Therapieabbruch in den Systemorganklassen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Erkrankungen der Niere und Harnwege. Im Kontrollarm brachen 9,5 Prozent der ITT-Population die Studienmedikation aufgrund des Auftretens einer teils schweren Neutropenie ab und 9,5 Prozent aufgrund von Erkrankungen der Niere und Harnwege. Dieser signifikante Vorteil von Maribavir besteht ebenso für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten.

In den Therapiekontext übersetzt bedeutet das, dass der therapierefraktäre Patient mit oder ohne Resistenz mit Maribavir so lange für die CMV-Infektionskontrolle behandelt werden kann, wie es aus klinischer Sicht erforderlich ist – unter Beachtung der Fachinformation, aber ohne das erhöhte Risiko, die Infektionskontrolle durch einen notwendigen Therapieabbruch aufgrund Knochenmarks- oder Nephrotoxizität aufgeben zu müssen.

Wir möchten an dieser Stelle eindringlich dafür plädieren, die direkt vergleichende Evidenz auf der Basis einer RCT für das Orphan Drug Maribavir zu würdigen und mit dem Ziel der Quantifizierung des Zusatznutzens in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die Ergebnisse zeigen eindrücklich den zumindest beträchtlichen Zusatznutzen, der sich neben der klinisch relevanten CMV-Infektionskontrolle vor allem in der Vermeidung schwerer therapielimitierender Toxizität widerspiegelt.

Für die Patienten der Zielpopulation steht der Erhalt des lebensrettenden Transplantats im Vordergrund der Behandlung. Sowohl hämatopoetische Stammzelltransplantate als auch solide Organtransplantate sind ein wertvolles und begrenztes Gut. Mit der nachgewiesenen Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit therapierefraktärer CMV-Infektion mit und ohne Resistenz nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder Organtransplantation schließt Maribavir eine wichtige therapeutische Lücke. – Wir freuen uns auf die nun anstehende Diskussion zu Maribavir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Fanter, für die Einführung. Ich stelle zunächst für das Protokoll fest, dass Professor Wörmann seit 10:05 Uhr zugeschaltet ist. – Ich habe eingangs drei Fragen an die Kliniker, damit wir das ein wenig einordnen können, zum einen die ganz banale Frage: Wie erfolgt die Kontrolle der Infektion, nachdem eine Anti-CMV-Therapie gegeben wurde? Wird das ausschließlich über die Feststellung der Viruslast oder die Virämie kontrolliert? Was wird unternommen, wenn Patientinnen und Patienten therapierefraktär sind? Dazu hat Frau Fanter eben schon etwas gesagt. Sie schreiben in Ihren Stellungnahmen, dass die Patientenkollektive nach Stammzelltransplantation und nach der Transplantation solider Organe möglicherweise ein unterschiedliches Ansprechen zeigen, weil sich diese Patientenkollektive stark unterscheiden. Vielleicht können Sie uns dazu einige Hinweise geben. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Guten Morgen! Tut mir leid, ich hatte ein Problem, hereinzukommen. – Kurz zur Situation: Wir haben vor knapp fünf Jahren über CMV ähnlich diskutiert. Da ging es um Letemovir. Damals ging es darum, dass wir deutlich darauf hingewiesen haben, dass speziell nach allogener Stammzelltransplantation CMV-Infektionen leider limitierend sind und mit einer deutlich erhöhten Mortalität belastet waren und die Reaktivierung von CMV einen Rieseneinfluss auf das gesamte Vorgehen hat. Konkret werden Spender danach ausgesucht. Es wird gematcht, wie Patienten und Spender zusammenpassen. Insofern ist CMV ein großes Thema. Das ist auch 2023 nicht komplett gelöst.

Was wir gesagt haben, ist konkret: Wir haben Medikamente, die wir einsetzen können, aber speziell in der allogenen Stammzelltransplantation sind die Medikamente, die wir haben, konkret Ganciclovir und Varianten, problematisch, weil sie die Hämatopoese unterdrücken. Das ist ein Problem, weil wir genau das transplantiert haben, was dann angegriffen wird. Wir

haben in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass wir nicht überrascht sind, dass 30 Prozent oder sogar etwas mehr Therapieabbrüche in Kontrollarm stattfinden, weil diese limitierende Toxizität den Kliniker zwingt, zu reagieren.

Jetzt zum Formalen hier: Trotzdem war in der Zulassungsstudie, die eben so gelobt wurde, die Toxizität nicht der primäre Endpunkt, sondern einer der Endpunkte. Der primäre Endpunkt war die Wirksamkeit der Therapie. Ich wollte das gern einordnen. Für uns hat sich die Situation dadurch etwas gebessert, dass es weniger CMV-Reaktivierung gibt, dass wir Letemovir einsetzen können. Trotzdem ist das Problem nicht weg, und wir sind auch nicht überrascht, dass sich die Mortalität durch das neue Medikament nicht geändert hat, weil der Switch auf das wirksame Maribavir durchaus eine übliche Therapie ist. Man kann nicht anders vorgehen. Man muss, wenn das Medikament im Kontrollarm nicht funktioniert, switchen. Insofern halten wir es für ethisch korrekt, dass das hier erlaubt war.

Herr Teschner ist seit vielen Jahren unser Spezialist für CMV. Ich weiß nicht, ob ich direkt an ihn weitergeben darf. Da geht es um die Kontrolle, wenn das okay ist. Ich weiß, Herr Budde hat sich eher gemeldet, aber die ganz konkreten Fragen würde ich gern an ihn geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir das so. Herr Budde sieht gutgelaunt aus, dann soll zuerst Herr Teschner antworten, danach ist Herr Budde an der Reihe. Bitte schön.

Herr Dr. Teschner (AGIHO): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich würde auch nur für die Stammzelltransplantierten antworten, und Herr Professor Budde kann dann sozusagen für die soliden Organtransplantierten in die Kerbe springen. Die Frage war, wie kontrolliert wird, ob die Substanz wirksam ist, um die die CMV-Reaktivierungen zurückzudrängen. Das findet dadurch statt, dass wir regelmäßig die Virämie im Blut mittels PCR monitoren, typischerweise aus Plasma. Im Kontext der allogenen Stammzelltransplantation findet das ohnehin wöchentlich statt. Wir sehen über dieses wöchentliche Monitoring erstens überhaupt, ob die Reaktivierung stattfindet und zweitens, ob die Substanz anspricht und die Reaktivierung zurückgeht, die Virämie sinkt und die PCR wieder negativ wird.

In der refraktären Situation ist es so, wie es Professor Wörmann sagte. Wir haben in der allogenen Stammzelltransplantation im therapeutischen Setting die Wahl zwischen Pest und Cholera. Wir können uns aussuchen, ob wir mit Ganciclovir oder Abkömmlingen das Knochenmark belasten oder mit dem Foscarnet die Niere. Typischerweise fängt man mit einer Substanz an, die in dem aktuellen individuellen Patientensetting am wenigsten toxisch ist, zum Beispiel mit dem Foscarnet in der frühen Phase. Niere ist häufig besser als das Knochenmark.

Wenn wir darunter nach zwei, spätestens drei Wochen sehen, das funktioniert nicht, die Viruslast steigt weiter an, dann wechseln wir typischerweise auf die andere Substanzgruppe und nehmen die ursprüngliche Toxizität, die wir eigentlich nicht haben wollten, in Kauf. Es ist eine wirklich schwierige Situation. Es gibt limitierte Daten zur Doppeltherapie, die aber toxizitätsbedingt relativ schlecht sind, und dazu gibt es auch keine generelle Empfehlung. – Das ist der Punkt für die Stammzelltransplantierten.

Was das unterschiedliche Ansprechen angeht, vielleicht ein Hinweis, bevor Professor Budde das genauer beleuchtet wird: Wir haben ein anderes Toxizitätsprofil bei unseren Stammzelltransplantierten als bei den soliden Organtransplantierten. Ich bin immer wieder recht beeindruckt, wenn Professor Budde berichtet, dass sie Patienten über Wochen und Monate mit Valganciclovir behandeln. Das wäre in unserem Patientenkollektiv überhaupt nicht möglich. Die gehen mit dem Knochenmark und der Myelopoese in die Knie. Im schlimmsten Fall verlieren wir tatsächlich das graft. Das Virus ist natürlich dasselbe, aber wir haben einerseits andere Toxizitäten, und wir haben eine andere immunologische Situation. Wir machen vor der Stammzelltransplantation eine Konditionierung und einen immunologischen Reset und haben das Problem, dass die Patienten, die das Virus in sich tragen, die Immunität verlieren. Wenn der Empfänger zum Beispiel die Immunität nicht mitbringt, weil er das Virus nie gesehen hat, dann braucht es wirklich sehr lange, bis das

spezifische Immunsystem diese CMV-spezifische Immunität wieder aufbaut. Das sind die wesentlichen zwei Unterschiede zwischen den Kollektiven.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Teschner. – Herr Dr. Budde, bitte.

Herr Prof. Dr. Budde (Charité): Ich glaube, diesen Bemerkungen ist nicht viel hinzuzufügen, außer der Tatsache, dass wir in der Niere in der Situation sind, dass wir ein knochenmarktoxisches Medikament, nämlich das Valganciclovir, schon seit Jahren geben konnten, weil wir ein halbwegs gesundes Knochenmark haben. Allerdings sind auch da die Leukopenie und die Neutropenie bei 20 Prozent der Patienten ein Problem, das uns zum Absetzen der Prophylaxe zwingt. Aber das ist eine andere Geschichte.

Insgesamt ist es, wie ausgeführt, ein seltenes aber großes Problem, weil wir nephrotoxische oder knochenmarktoxische Medikamente geben müssen, die schlecht wirken. Das sehen wir jetzt. Dass die Medikamente schlecht wirken, haben wir bislang hinnehmen müssen. Deshalb haben wir hier tatsächlich einen Fortschritt zu verzeichnen, dass wir jetzt ein Medikament haben, das weniger toxisch ist und besser wirkt. Das ist das, was sich der Kliniker wünscht.

Bezüglich der Infektion noch kurz: Wir unterscheiden zwischen asymptomatischen und symptomatischen Infektionen. Bei den symptomatischen Infektionen machen wir nicht nur die PCR, sondern auch da schauen wir nach, wie die Symptomkontrolle ist, die regelmäßigen Virusmonitorings und die Viruslast, die wir analog den Stammzelleuten monitorisieren. Wie gesagt, ich sehe auch da die Frage Verzerrungspotenzial. Ich finde, dass die Studie das reale Leben widerspiegelt, und zwar in der Tatsache, dass wir hier schlecht wirksame Medikamente haben, die ein hohes Toxizitätspotenzial haben. Wir sind froh, dass es jetzt Alternativen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Budde. – Frau Wagner-Drouet, haben sie noch Ergänzungen, oder ist aus Ihrer Sicht alles gesagt?

Frau Dr. Wagner-Drouet (DAG HSZT): Für die stammzelltransplantierten Patienten würde ich gern ergänzen, dass wir bei ausgewählten Patienten das Problem der immer wiederkehrenden CMV-Reaktivierung sehen, dass wir durch die fehlende Ausbildung der Immunität gegen das CMV-Virus Patienten über Monate und Jahre hinweg immer wieder therapieren müssen und damit Toxizität kumulieren, auch wenn wir versuchen, zwischen den Substanzklassen zu wechseln. Gerade für diese Patienten, für die wir langfristig antivirale Medikation benötigen, ist das Maribavir mit seinem günstigen Toxizitätsprofil für uns ein Glücksfall, dass es noch ein anderes Instrument in der Behandlungskiste gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank.

Herr Prof. Dr. Budde (Charité): Ein kurzer Nachtrag noch: Auch wir sehen rezidivierende Infektionen und diese Probleme. Bei der Möglichkeit, die Immunsuppression zu reduzieren, spielen vor allem Mycophenolsäure-Präparate eine große Rolle. Dann gibt es die Gefahr der Abstoßung, dass wir vom linken Straßengraben in den rechten Straßengraben fahren. Da sehen wir einen Vorteil der besseren Viruskontrolle, dass wir dann nicht in die Bredouille kommen und unsere standardmäßige Immunsuppression mit der Gefahr reduzieren müssen, dass wir Abstoßung oder andere Folgeprobleme entwickeln. Das ist, glaube ich, ein wichtiger Aspekt. Das trifft auch für die Hämatologen zu, dass man, wenn man dem nicht Herr werden kann, die Immunsuppression und die Basismedikation ändern muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Budde. – Jetzt habe ich eine Frage von Frau Teupen, Patientenvertretung. Bitte.

Frau Teupen: Wir haben zwei Fragen: Sie haben erfreulicherweise die Lebensqualität erhoben, SF-36, auch den EQ-5D. Leider gibt es unterschiedliche Rücklaufquoten, einmal, glaube ich, über 50 und dann 35 Prozent im Kontrollarm. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen. Wahrscheinlich ist das durch die Therapieabbrüche bedingt, die Studie ist auch

unverblindet, was für die Patienten wichtig ist. Dazu würde uns ein kurzes Statement des pU interessieren.

Es gab Kritik an der Definition der Transplantatabstoßung, dass das Manual nicht vorgelegt wurde. Vielleicht können der pU oder die Experten etwas dazu sagen, ob es dafür eindeutige Kriterien gibt. Ich nehme an, dem ist so. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. Wir beginnen mit dem pU. Wer möchte für den pU antworten? – Herr Dr. Hahn, bitte.

Herr PD Dr. Hahn (Takeda): Zur Lebensqualität kann ich sagen, dass wir diese Endpunkte erhoben haben. Wie Sie richtig festgestellt haben, war die Rücklaufquote deutlich unter 70 Prozent, sodass wir hier Rückschlüsse für die Nutzenbewertung ziehen konnten. Was wir anhand der Daten der Lebensqualität gesehen haben, war, dass wir in den einzelnen Endpunkten keine statistischen Unterschiede gesehen haben. Wie gesagt, die Situation der Patienten war so, dass sie mit unterschiedlichen Therapieabbruchquoten zu kämpfen hatten, sodass damit einhergehend die Bereitschaft nachließ, auf die Lebensqualitätsfragebögen zu antworten. Das ist eine Problematik, die man leider in solchen klinischen Studien sehr oft hat und die wir nur begrenzt beeinflussen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Können Sie zur zweiten Frage, dem Manual Abstoßungen, dazu etwas sagen, oder macht das Herr Budde?

Herr PD Dr. Hahn (Takeda): Das würde ich zunächst erst einmal an Herrn Budde übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

(Zuruf)

Dann nehmen wir Herrn Teschner und danach Sie, Herr Budde.

Herr Dr. Teschner (AGIHO): Ich wollte noch einen Punkt zur Lebensqualität machen. Was man bei Maribavir nicht unterschätzen darf, ist, dass es eine per os verfügbare Substanz ist. Wir haben gerade in der Frühphase, in der es mit der Knochenmarktoxizität eine große Rolle spielt und wir bei den Stammzelltransplantierten auf das Foscarnet gehen müssen, zwingend eine stationäre Wiederaufnahme, verbunden mit der Therapie der CMV-Reaktivierung. Das ist für die Patienten auch psychologisch belastend. Sie sind nach vier bis sechs Wochen Stammzelltransplantationsaufenthalt endlich im ambulanten Setting, freuen sich, dass sie zu Hause sind, und dann kann man ihnen eine oder zwei Wochen später sagen, Sie fahren jetzt für mindestens zwei Wochen wieder ein, ohne dass man sich so richtig krank fühlt. Die Reaktivierung spüren sie nicht. Es ist letztendlich eine Virämie ohne klinisches Korrelat. Das heißt, die Per-os-Verfügbarkeit einer Substanz, die wir früh einsetzen können, ist mindestens im Stammzellsetting, wo wir die Knochenmarktoxizitätsproblematik von Valganciclovir haben, definitiv ein Argument für die Lebensqualität unserer Patienten.

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

Herr Prof. Dr. Budde (Charité): Das war auch meine Anmerkung. Herr Teschner hat es sehr schön formuliert. Wenn man symptomatische Patienten hat, müssen sie auch bei der soliden Organtransplantation hospitalisiert werden. Aber die Möglichkeit, die Patienten relativ schnell auf eine orale Therapie umzustellen oder mit einer oralen Therapie ganz im ambulanten Setting zu behandeln, stellt für mich einen ganz klaren Vorteil dar, erst einmal im Hinblick auf die Lebensqualität für die Patienten, die schneller entlassen werden können oder nicht ins Krankenhaus müssen, aber das hat aus meiner Sicht im Krankenhaussetting heutzutage enorme wirtschaftliche Konsequenzen, dass wir das Bett wieder frei haben und den nächsten Patienten behandeln können. Das ist, glaube ich, nicht zu unterschätzen. Ich hatte auch in meiner Stellungnahme kurz angesprochen, dass das ein Riesenvorteil ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Budde. – Jetzt Frau Wagner-Drouet.

Frau Dr. Wagner-Drouet (DAG HSZT): Zu dem Thema Endpunkt Transplantatabstoßung: Für die stammzelltransplantierten Patienten muss man ganz klar sagen, wenn es dazu kommt, dass wir das Transplantat, also die Hämatopoese, durch die Therapie, die wir machen, verlieren, dann haben wir ärztlich etwas falsch gemacht. Das ist etwas, das wir nicht akzeptieren werden. Dafür wird die Therapie zuvor umgestellt. Auch in einer klinischen Studie ist das etwas, was sofort zum Abbruch der Therapie führt, einfach als physische Decision. Von daher ist das ein Endpunkt, der für die stammzelltransplantierten Patienten auf gar keinen Fall erreichbar ist. Es wäre absolut unethisch, dass wir es soweit kommen lassen. Dann würden wir vonseiten der Stammzelltransplantation eher einen Patienten, wenn das notwendig ist, mit nephrotoxischen Substanzen in die Dialysepflichtigkeit hinein therapieren, als dass wir den Verlust des Knochenmarks riskieren würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, danach Frau Blauwitz von der DKG.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Kollegen haben selbstverständlich alle recht, nur damit es formal im Protokoll steht: Ja, wir haben klare Kriterien für Transplantatversagen, zum Beispiel, dass es die Substitutionspflichtigkeit gibt, dass Thrombozyten substituiert werden müssen, das Erythrozyten substituiert werden müssen. Nur damit Frau Teupen nicht im leeren Raum stehenbleibt: Das Versagen des Transplantats ist genau definiert, und ich glaube, Herr Budde kann jetzt höflich nicken. Die Dialysepflichtigkeit ist so eindeutig definiert, da gibt es keine zweite Wahl. Für Kliniker ist das definiert. Ich kann jetzt nichts zum Protokoll des Unternehmers sagen, aber für Kliniker ist das eine klare Definition.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich gebe zu Protokoll, dass Herr Budde höflich genickt hat, damit das festgehalten ist. – Frau Blauwitz, DKG.

Frau Blauwitz: Ich habe einige Fragensets. Ich beginne einmal mit der globaleren Frage, die sich auf die Definition der refraktären CMV-Infektion bezieht. Die Frage richtet sich an die Klinikerinnen und Kliniker. Es wurde diskutiert, ob die hier angewandte Definition Allgemeingültigkeit besitzt. Dieser Kritikpunkt ist auch im EPAR aufgekommen. Können Sie aus Ihrer Sicht darauf eingehen, wie Sie diese refraktäre CMV-Infektion definieren und worauf Sie sich dabei berufen? In diesem Kontext vielleicht noch zum allgemeinen Schwellenwert, der hier offenbar nicht existiert: Inwieweit wäre so ein Schwellenwert praktisch anwendbar, und welche Rolle spielt er in der klinischen Praxis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Blauwitz. Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Herr Teschner, bitte.

Herr Dr. Teschner (AGIHO): Die Definition der Refraktärität in der Studie war verhältnismäßig streng. In der Studie wurde gefordert, mindestens 14 Tage unter Standardtherapie quasi kein adäquater Abfall der Therapie. Das ist sicherlich für den klinischen Alltag eine recht strenge Definition, deckt sich aber mit dem, was publiziert ist. Es gibt ältere Daten von Peer Lohmann aus Schweden. Das ist der Kollege, der sicherlich mit am meisten neben Hermann ... (akustisch unverständlich) zu CMV gemacht hat. Diese bestätigen, dass dieser Abfall über ein bis zwei Wochen prädiktiv für das Entwickeln einer CMV-Erkrankung ist. Es gibt jetzt plötzlich noch Arbeiten aus den USA von Roy Chemaly, die diese zwei Wochen bestätigt haben. Es ist tatsächlich eine strenge Definition. Es war in der Studie so, man musste mindestens 14 Tage, also drei Messpunkte warten, bevor man den Patienten randomisieren konnte. Dann wird man schon unruhig. Das war, sage ich einmal, eine strenge Auslegung der publizierten Daten, aber gerechtfertigt, und sie deckt sich mit der klinischen Realität.

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

Herr Prof. Dr. Budde (Charité): Auch ich würde dem beipflichten. Es gibt möglicherweise noch etwas strengere Richtlinien, aber ich glaube, das waren ein guter Kompromiss und eine strenge Richtlinie, die von den amerikanischen und den europäischen Gesundheitsbehörden als Einschlusskriterium so akzeptiert wurden. Von daher würde ich dem absolut zustimmen.

In der Klinik sieht die Realität häufig noch ein wenig anders aus. Das hängt auch vom Temperament des Arztes und dem Schweregrad der Erkrankung des Patienten ab. Wenn ich einen symptomatischen Patienten mit einer CMV-Pneumonie auf der Intensivstation liegen habe und die Viruslast nach einer Woche nicht heruntergeht, werde ich nervös, und zu Recht nervös und überlege, etwas zu machen. Hier zwei Wochen zu warten, ist eine sehr lange Zeit am Ventilator. Wenn das ein asymptomatischer Patient ist, kann man dem vielleicht lockerer entgegensehen. Aber ich sehe das als relevant und gut an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Budde. – Frau Blauwitz, bitte weitere Fragen.

Frau Blauwitz: Das nächste Fragenset bezieht sich auf die Vorteile, die in der Studie gezeigt wurden. Sie haben es eben schon gut dargestellt, auch für die Safetydaten, was das bedeutet, welche Vorteile sich hier gezeigt haben. Ich würde gern auf die Vorteile in der Morbidität zurückkommen, hier auf die Infektionskontrolle. Da hat sich ein Vorteil gezeigt. Hierzu die Frage an die Klinikerninnen und Kliniker: Wie ist dieser Vorteil aus Ihrer Sicht zu deuten? Wie schätzen Sie die klinische Relevanz dieses Vorteils ein? Daran anknüpfend zur Aufrechterhaltung der Infektionskontrolle: Man sieht einen sinkenden Anteil an Respondern. In Woche 8 ist er relativ hoch, dann fällt er recht schnell ab. Vielleicht können Sie das noch einmal einordnen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann mich kurz einschalten, weil wir das untereinander diskutiert haben. Das ist ähnlich wie bei der Diskussion 2018 zu Letermovir, wo wir Sie überzeugen mussten, dass wir hier einen Laborparameter nutzen und keinen klinischen Endpunkt. Es ist uns völlig klar, dass das für Sie nicht optimal ist. Damals haben wir darüber diskutiert, wie die präemptive Therapie mit Letermovir laufen würde und dass wir uns allein nach dem Laborwert PCR-Wert richten. Herr Teschner hat es anfangs eingeführt. Das ist hier derselbe Endpunkt. Das heißt, wir sind sehr darauf fixiert, uns an diesem Laborwert zu orientieren. Punkte, die Herr Budde ansprach, dass der Patient keine Pneumonie entwickeln soll, können wir dadurch verhindern. Insofern sind wir im selben Schema, wie es damals war, und in einem sehr kontrollierten klinischen Setting.

Herr Teschner hat eine Publikation erwähnt. In unserer Stellungnahme haben wir diese Guidelines für CMV-Monitoring schriftlich aufgeführt und die Publikationen dazu, unter anderem mit Peer Lohmann als erstem Autor.

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

Herr Prof. Dr. Budde (Charité): Wie gesagt, ich glaube, die Symptom- und Infektkontrolle war mit dem Maribavir besser – Tabelle 14 und Tabelle 15. Auch die Therapieabbrüche spiegeln die bessere Wirksamkeit wider. Auch hier gab es Unterschiede, dass abgebrochen wurde, weil eine fehlende Kontrolle stattgefunden hat. Wie gesagt, auch hier ist die Frage: Ist Virämie ein relevanter Endpunkt? Ich würde ganz klar sagen, ja. Virämie ist ein relevanter Endpunkt, weil wir keine Virämie haben wollen und weil die Virämie, wenn sie weitergeht, zu weiteren Komplikationen führen wird. Von daher halten wir eine Virämie für einen klinisch relevanten Endpunkt. Letermovir hat klar gezeigt, dass das ein Durchbruch für die Stammzelltransplantation war, dass die Virämie letztlich zu einer erhöhten Letalität führt. Von daher sehe ich bei dem Medikament diese Punkte erfüllt: bessere Wirksamkeit gegenüber der Vergleichsgruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Budde. – Frau Wagner-Drouet, bitte.

Frau Dr. Wagner-Drouet (DAG HSZT): Zu dem Punkt, dass wir keine langfristige Kontrolle der Virämie erreichen können: Es ist in der Stammzelltransplantation nicht zu erwarten, dass wir das durch irgendein Medikament, das wir wieder absetzen, wirklich erreichen können, solange sich keine patientenindividuelle T-Zell-Immunität aufbaut. Dazu gibt es sehr gute Daten, dass wir CD4- und CD8-Kontrolle benötigen, dass der Patient die CMV-Reaktivierung selbst

kontrollieren kann. Wir haben in dem transplantierten Kollektiv das Problem, dass ein sehr eingeschränktes T-Zell-Repertoire nach der Transplantation rekonstituiert. Die immununterdrückenden Medikamente, die wir einsetzen, gestörte Thymusfunktion, auch gestörte Reifungsprozesse, die im Rahmen einer Graft-versus-Host-Erkrankung auftreten können, können dazu führen, dass wir Patienten haben, die keine oder sehr lange keine T-Zell-Immunität gegen verschiedenste Viren aufbauen können.

Das sind Patienten, bei denen wir immer wieder erwarten werden, dass nach Absetzen entweder der Prophylaxe oder einer präemptiven Therapie das CMV-Virus wieder auftreten wird, sie wieder viräm werden und wir sie wieder behandeln müssen. Das sind genau diese Patienten, bei denen wir die Toxizität durch das ständige Aneinanderreihen notwendiger präemptiver Therapien gegen CMV kumulieren. Gerade für diese Patienten sehe ich zum einen in der guten Kontrolle und vor allem in dem geringen Toxizitätsprofil von Maribavir einen großen Vorteil für die stammzelltransplantierten Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wagner-Drouet. – Herr Teschner. Danach ist Frau Blauwitz wieder dran. Frau Hörmann, ich habe Ihre Wortmeldung auf der Liste, aber Frau Blauwitz war noch nicht fertig. Herr Teschner, bitte.

Herr Dr. Teschner (AGIHO): Zur Morbidität: Wie Frau Wagner-Drouet schon sagte, das ist primär toxizitätsbedingte Morbidität. Man darf nicht vergessen, wir reden zwar teilweise von CMV-Infektion, das sind aber in weniger als 1 Prozent wirklich Primärinfektionen. Das sind Reaktivierungen. Das heißt, die Patienten sind typischerweise bezogen auf den Virus asymptomatisch. Das, was wir im Stammzellkollektiv an Morbidität messen, ist Nebenwirkung der CMV-Therapie. Auf der anderen Seite ist es so, dass wir ganz genau wissen, die CMV-Virämie ist eine zwingende Grundvoraussetzung dafür, eine CMV-Erkrankung zu entwickeln, dass es zu einer Organinfektion kommt. Das ist das, was Professor Budde beschrieben hat, was bei den SOC-lern, sage ich einmal, häufiger ist, weil sie nicht so stringent monitoren. Das heißt, eine CMV-Virämie per se ist aus unserer Sicht definitiv ein extrem hartes Kriterium, um die Wahrscheinlichkeit vorherzusehen, inwiefern es wirklich zu einer potenziell tödlichen CMV-Erkrankung kommt. Aber die Morbidität ist bei unseren Patienten primär therapieassoziiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Budde, ist die Wortmeldung neu?

Herr Prof. Dr. Budde (Charité): Noch ein kleiner Nachtrag: Wie gesagt, das Problem der Immunität ist ganz klar da, und es gibt wissenschaftliche Studien, die sagen, dass eine CMV-Virämie zu einem zusätzlichen Immundefekt führt. Die CMV-Reaktivierung tritt beim Immunsuppression auf, aber es gibt durchaus Hinweise, dass auch andere Viren infolge dessen – ich denke an PJP-Pneumonien oder so etwas – auftreten, dass durch diese Virämie, und das sehen wir jetzt vielleicht auch bei COVID, dass durch diese Erkrankung ein zusätzlicher Defekt entsteht, der wieder eine sekundäre Immunproblematik oder einen Immundefekt hervorruft. Von daher: Auch diese sekundären Folgen werden beim CMV diskutiert.

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

Frau Blauwitz: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich habe noch eine letzte Frage, die vorhin schon andiskutiert wurde. Ich stelle sie aber jetzt noch einmal explizit. Die Patienten, die Resistenzen gegen Ganciclovir und Valganciclovir hatten, konnten diese Medikation im Kontrollarm trotzdem noch einmal erhalten. Entspricht das aus Ihrer Sicht der Versorgungspraxis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Budde.

Herr Prof. Dr. Budde (Charité): Sagen wir einmal so: Selbst bei den Valganciclovir-resistenten Patienten ist es häufig so, dass es ein paar Tage dauert, bis wir die Resistenzbestimmung haben, sodass wir sowieso irgendwo anfangen müssen. Selbst bei Resistenten geht es in den Richtlinien darum, dass man sagt, wenn – ich sage einmal – 50 Prozent der CMV-Viren resistent sind, dass man mit dem Valganciclovir immer noch die anderen 50 Prozent

behandeln kann, und zwar erfolgreich behandeln kann. Dass das keine erfolgreiche langfristige Strategie ist, ist klar. Aber auch da sagen die Richtlinien oder die Guidelines, dass man das machen kann. Im SOC-Bereich ist es dann so, dass wir auf jeden Fall immer die Immunsuppression reduzieren müssen, oder wir müssen in den sauren Apfel beißen und knochenmarktoxische oder nephrotoxische Medikamente geben und als i.V.-Medikation längerfristig auf der Station behandeln. Das sind die Therapieoptionen, und die Studie spiegelt die Realität wider.

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

Herr Dr. Teschner (AGIHO): Man muss bei dem Wort „Resistenz“ in diesem Setting etwas aufpassen. Resistenz wird oft mit Refraktärität vermischt. Die deutlich häufigere Situation ist, dass der Patient CMV-reaktiviert. Er bekommt zum Beispiel Ganciclovir und reaktiviert dann noch einmal. Das ist nicht gleichbedeutend mit einer Resistenz, sondern das ist quasi eine klinische Resistenz, sozusagen Refraktärität. In diesem Setting wäre es absolut üblich und statthaft, die Substanz, die vorher funktioniert hat, wieder einzusetzen, weil das Virus ohnehin im Patienten ist. Es ist eine Reaktivierung, es ist keine Infektion mit dem tatsächlich sehr seltenen Fall im SCT-Setting, dass wir eine biologische Resistenz nachweisen, also dass das Virus explizit gegen diese Substanz keine Wirksamkeit aufweist oder Resistenzmutationen hat. Dann würde man selbstverständlich eine andere Substanz nehmen. Aber der häufigste Fall ist die Refraktärität. Der Patient hat eine Reaktivierung, wird mit Substanz A behandelt, wird negativ, wird wieder positiv, dann kann man Substanz A auch wieder einsetzen, sofern man keine wirkliche biologische Resistenz nachgewiesen hat.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es geht um die grundsätzliche Frage, bei welchem Studiendesign wir uns einen Cross over, einen Switch erlauben würden. Wir wissen, dass damit das Gesamtergebnis schwierig ist, auch was die Mortalität angeht. Wir haben trotzdem in dieser Studie eine Mortalitätsrate von 11 Prozent. Es ist eine tödliche Komplikation, die hier eintreten kann. Für die Sterblichkeit gibt es sicher noch andere Gründe, aber bei so einem Arm finden wir es unethisch, Cross over nicht zu erlauben. Wir finden es auch schwierig oder hätten große Sorge, dass sich Patienten dann nicht bereiterklären, an einer solchen Studie teilzunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. Frau Blauwitz, sind Ihre Fragen beantwortet? – Okay. Frau Hörmann von der FB Med, bitte.

Frau Hörmann: Vielen Dank. Ich habe eine Frage zur Beobachtungsdauer. Die Beobachtungsdauer der Studie ist mit 141 Tagen zwischen den Armen gleich, obwohl ungefähr 19 Prozent der Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in den Rescue-Arm gewechselt sind. Die Patientinnen und Patienten, die aus dem Kontroll- in den Rescue-Arm gewechselt sind, wurden zuerst mit der ärztlich festgelegten Therapie aus dem Kontrollarm behandelt und dann zusätzlich noch acht Wochen mit Maribavir. Die erste Frage wäre deshalb, wie der Beobachtungszeitraum von 141 Tagen berechnet wurde. Wurden dafür alle Studienteilnehmenden unabhängig von dem wechselnden Maribavir-Rescue-Arm berücksichtigt?

Anschließend daran eine weitere Frage: Für die Sicherheitsauswertungen wurden Patientinnen und Patienten bis zu einem Wechsel in den Rescue-Arm berücksichtigt. Was wäre dementsprechend die Beobachtungsdauer für die Sicherheitsanalysen, also quasi die Beobachtungsdauer im Kontrollarm exklusive der Zeit ab Start der Rescue-Therapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hörmann. – Herr Hahn vom pU hat sich gemeldet.

Herr PD Dr. Hahn (Takeda): Zur Beobachtungsdauer muss man anmerken, dass es sich um einen Median handelt. Das ist also die mediane Beobachtungszeit. Das heißt, 50 Prozent der

Patienten haben eine Beobachtungszeit, die unter diesem Wert von 141 Tagen liegt, 50 Prozent darüber. Sie sehen, dass der Anteil der Patienten, die in den Rescue-Arm gewechselt sind, deutlich geringer ist. Das heißt, die Auswirkung der reduzierten Beobachtungszeit der Patienten, die in den Rescue-Arm gewechselt sind, ist gering auf dem Median. Aus diesem Grund ist die mediane Beobachtungsdauer in beiden Armen vergleichbar.

Was die Beobachtungszeit zum Thema Sicherheitsendpunkte angeht, ist es so: Die mediane Beobachtungszeit für ein unerwünschtes Ereignis – zunächst für diesen Endpunkt – ist im Maribavir-Arm vier Tage – ich sage gleich grundsätzlich noch etwas zur Methodik der Auswertung der unerwünschten Ereignisse –, im Kontrollarm ebenfalls vier Tage, im Kontrollarm ohne Patienten, die in den Rescue-Arm gewechselt sind, vier Tage, unter den Patienten, die in den Rescue-Arm gewechselt sind, 5,5 Tage. Das bedeutet bei Patienten, die für einen Endpunkt ausgewertet werden – Bei einer Time-to-Event-Analyse ist es so, insbesondere bei den Safety-Endpunkten, dass sie bis zum ersten Ereignis beobachtet werden. Das heißt, Patienten, die ein Ereignis entwickelt haben, scheiden aus der Beobachtung aus. Das ist grundsätzlich immer so. Bei Time-to-Event-Analysen ist es bei Sicherheitsanalysen, auch dann, wenn sie nur Raten vergleichen würden, generell so, dass sie nicht die einzelnen Ereignisse vergleichen, sondern immer die Anzahl der Patienten, die wenigstens ein Ereignis entwickelt haben.

Gerade bei diesen Rescue-Arm-Patienten konnten wir beobachten, dass von den 22 Patienten, die gewechselt sind, zum Zeitpunkt ihres Wechsels alle Patienten bereits ein unerwünschtes Ereignis entwickelt hatten, sodass sie so oder so, also mit oder ohne Wechsel, für diesen Endpunkt nicht weiter nachbeobachtet werden würden, sodass eine Verzerrung aus diesem Grund völlig ausgeschlossen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hahn. – Frau Hörmann, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Hörmann: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Bickel für die KBV und Frau Zaulig für die DKG. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich würde gern darauf zurückkommen, dass Herr Professor Wörmann mehrfach das Letermovir erwähnte. Das ist in der Studie nicht angewendet worden. Vielleicht kann der pU etwas dazu sagen, warum Letermovir hier nicht als Vergleich möglich war. Ich weiß, dass das nur für die Stammzelltransplantation eine Rolle spielt, aber wie wird das in der Klinik gehandhabt? Welchen Stellenwert hat Letermovir für diese Behandlungssituation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Zunächst der pU, Frau Fanter.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Ich kann kurz etwas dazu sagen: Letermovir ist eine prophylaktische Therapie und damit vom Behandlungssetting her sehr weit von dem Einsatzgebiet der Behandlung refraktärer resistenter Patienten entfernt. Aus dem Grund ist das aus unserer Sicht keine relevante Therapie in diesem Anwendungsgebiet im Sinne einer Therapie, weil es eine Prophylaxe ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Budde und Herrn Teschner.

Herr Prof. Dr. Budde (Charité): Für die solide Organtransplantation ist es nicht zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Teschner.

Herr Dr. Teschner (AGIHO): In der Stammzelltransplantation ist es für die Therapie ebenfalls nicht zugelassen. Dementsprechend spielt es leider Gottes in der Therapie keine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Frau Bickel?

Frau Bickel: Ich dachte es mir schon, aber weil es Herr Professor Wörmann mehrfach erwähnt hat, wollte ich noch einmal nachfragen. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will das nur deutlich trennen. Es geht um die präemptive Therapie, bei der wir Letermovir einsetzen, nicht in der Therapie, sondern es geht um die Patienten, bei denen wir das verhindern wollen. Insofern ist das die deutliche Trennung, und so ist auch die Zulassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Vielen Dank. Frau Bickel hat meine Frage schon gestellt. Wir wollten auch nach dem Stellenwert von Letermovir in diesem Anwendungsgebiet fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Frau Bickel noch einmal.

Frau Bickel: Ich würde vom pharmazeutischen Unternehmer gern wissen, ob eine Zulassungserweiterung angestrebt wird. Derzeit ist es für die refraktären Patienten zugelassen. Wird eine frühere Therapie angestrebt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU? – Frau Fanter.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Nein, wird es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hahn.

Herr PD Dr. Hahn (Takeda): Das hat sich erledigt.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Es wurde viel über die Toxizität gesprochen, es sei denn, die Vorbehalte der Fachberatung Medizin sind ausgeräumt. Das weiß ich nicht. Wir haben augenblicklich für uns in der Nutzenbewertung nur deskriptive Zahlen zur Safety. Ich wollte fragen, ob es möglich wäre, uns kurzfristig sehr schnell noch die Berechnung der Hazard Ratios zu den Raten nachzureichen. So sind sie für uns relativ schlecht bewertbar.

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

Herr PD Dr. Hahn (Takeda): Wir haben die entsprechenden Analysen im Dossier als Time-to-Event-Analysen präsentiert. Insofern müsste die Fachberatung Medizin die Analysen für die Nutzenbewertung aus dem Dossier heranziehen. Ich wüsste nicht, wo jetzt unser Beitrag hier liegen würde, da wir die entsprechenden Analysen gemäß Dossievorlage präsentiert haben, um das noch einmal zu ergänzen.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Dann müssen wir die Antwort so hinnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Danke schön. Es gibt keine weiteren Wortmeldungen mehr. Wer möchte zusammenfassen? Frau Fanter, oder macht es jemand anderes?

Frau Dr. Fanter (Takeda): Ich mache das sehr gerne, vielen Dank – Vielen Dank für die sehr anregende Diskussion. Wir haben viel methodisch über die Studie gesprochen, und ich möchte gern die wichtigsten Punkte, die ich für mich mitgenommen habe, zusammenfassen. Von den Klinikern habe ich eindeutig gehört, dass die RCT für die Versorgung in der Zielpopulation durchaus repräsentativ ist, auch die Durchführung mit dem Rescue-Arm ist nicht nur ethisch sinnvoll, sondern tatsächlich notwendig gewesen. Der Vergleichsarm, auch mit der Auswahl der Wirkstoffe, spiegelt die Versorgung repräsentativ wider. Das wurde von klinischer Seite an mehreren Stellen bestätigt, ebenso die Bedeutung der Virämie-Clearance.

Wir befinden uns hier in einem sehr kontrollierten Setting, bei dem das Eintreten von Organmanifestationen oder sogar einem Transplantatverlust oder Mortalität durch dieses sehr kontrollierte Setting bewusst verhindert wird. Wir haben gehört, wie wichtig die toxizitätsbezogene Mortalität ist. An dieser Stelle möchte ich gern das im Eingangsstatement Gesagte noch einmal aufgreifen: Maribavir spielt hier wirklich eine wichtige Rolle und bedient einen großen therapeutischen Bedarf, nicht nur durch die signifikanten Vorteile in Bezug auf die CMV-Infektionskontrolle, sondern ganz besonders in Bezug auf die Vermeidung der therapierlevanten Toxizität in dem Therapiesetting, sodass sich die Klinik komplett auf die CMV-Infektionskontrolle konzentrieren kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Fanter. Herzlichen Dank an unsere klinischen Experten und diejenigen, die Fragen gestellt und Fragen beantwortet haben. Wir werden das in unserer Bewertung zu berücksichtigen haben, was heute gesagt und was in den Stellungnahmen vorgetragen wurde.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 10:56 Uhr