

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Bedaquilin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. Mai 2019  
von 12:25 Uhr bis 13:22Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Frau Franz  
Frau Dr. Kempkens  
Frau Dr. Perings  
Herr Dr. Sindern

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Wiefarn  
Frau Rettelbach

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI)**:

Frau Dr. Hartmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)**:

Herr Dr. Otto-Knapp

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:25 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Wir kommen zum Tagesordnungspunkt 4.1.3., Bedaquilin zur Behandlung der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose. Ich möchte mich bei Ihnen als erstes dafür entschuldigen, dass Sie warten mussten. Wir hatten eine etwas komplizierte Vorberatung. Das kommt manchmal vor. Sehen Sie uns das bitte nach.

Zu dieser Anhörung sind einige Stellungnahmen eingegangen. Stellungnehmer sind der pharmazeutische Unternehmer, die Fachgesellschaften DZK, die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie DGI, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V (dagnä). Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Stellung genommen: die Medac, die MSD SHARP & DOHME sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller. Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen. Anwesend sind vom pharmazeutischen Unternehmer Frau Franz, Frau Dr. Kempkens, Frau Dr. Perings und Herr Dr. Sindern. – Ja. Vielen Dank. – Von der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, der DGI, Frau Dr. Hartmann, von der DGP Herr Dr. Otto-Knapp. Weiter sind Herr Dr. Erdmann von der Medac, Frau Rettelbach und Herr Wiefarn von der MSD SHARP & DOHME sowie den gesamten Vormittag Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wie immer führen wir ein Wortprotokoll bei dieser mündlichen Anhörung. Deshalb habe ich die herzliche Bitte an Sie, dass Sie immer Ihren Namen und die Organisation nennen, die Sie vertreten, wenn Sie das Wort nehmen.

Bevor ich Ihnen das Wort erteile, würde ich gern einige wichtige Punkte zu dieser Anhörung ansprechen. Ich habe zwei Fragen, eine an die Klinker: Wie ist derzeit das Standardvorgehen bei Patienten mit multiresistenter Tuberkulose? An den pharmazeutischen Unternehmer ist die Frage: Wann ist mit den Ergebnissen der derzeit laufenden RCTs zu rechnen?

Wer von Ihnen wird für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Sindern, bitte schön. Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit zu einigen einleitenden Worten vorab. Bevor ich auf Bedaquilin und die aus unserer Sicht wichtigen Punkte eingehe, möchte ich Ihnen kurz meine Kolleginnen mit ihrem Zuständigkeitsbereich nennen: Frau Dr. Perings ist Medizinerin und wird heute für die medizinischen Fragen zuständig sein. Für das Dossier und die Fragen heute dazu verantwortlich sind Frau Dr. Özlem Kempkens sowie Frau Sarah Franz, beide aus der Abteilung Marktzugang. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite bei Janssen die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Die Tuberkulose ist weltweit mit jährlich 1,6 Millionen Todesfällen eine der zehn häufigsten Todesursachen und die häufigste, die durch eine Infektionserkrankung bedingt ist. Es geht um eine Indikation, die nicht nur für die betroffenen Patienten mit einem hohen Risiko zu versterben und einer hohen Belastung verbunden ist, sondern auch um ein hohes Infektionsrisiko. Auch wenn das Risiko für eine Tuberkuloseinfektion in Deutschland in der Allgemeinbevölkerung als gering anzusehen ist, ist es für Personen mit engem Kontakt im direkten Umfeld der Patienten, wie zum Beispiel zu Familienangehörigen, deutlich erhöht.

Das genaue Anwendungsgebiet von Bedaquilin ist die multiresistente pulmonale Tuberkulose – kurz MDR-TB –, die dann gegeben ist, wenn bereits Resistenz gegen die Erstlinienmedikamente besteht.

Dann ergibt sich die besondere medizinische Herausforderung, dass das Angebot an wirksamen Therapien noch weiter eingeschränkt ist, gleichzeitig aber zur Erreichung der Therapieziele sowie der Vermeidung von weiterer Resistenzbildung ein Regime aus mindestens vier Substanzen gefunden werden muss, auf die der Patient noch anspricht. Die Therapiezeiten verlängern sich deutlich. Es besteht die Gefahr einer weiteren Verbreitung der Erreger, und zudem schränken zum Teil irreversible Nebenwirkungen den Einsatz der Substanzen ein.

Daher war die Einführung von Bedaquilin 2014 ein Meilenstein, da erstmals seit 40 Jahren ein neues Medikament gegen Tuberkulose zur Verfügung stand, das über einen neuen Wirkmechanismus verfügt, der damit für neue wirksame Kombinationen bei der MDR-TB zur Verfügung stand.

Der Erreger, um den es geht, ist das *Mycobacterium tuberculosis*, das für den Fall, dass sich nach einer Infektion eine Primärtuberkulose entwickelt, in den Makrophagen vermehrt. Zelluntergangsstoffe führen zu Nekrosen im Lungengewebe und es entstehen Kavernen. Erhalten die Kavernen Anschluss an das Bronchialsystem, liegt die offene Lungentuberkulose vor, und die Patienten sind nun infektiös. Das vorrangigste Therapieziel ist die Heilung. Die Heilung bedeutet für den Patienten das Ende der Bedrohung durch den Erreger. Gleichzeitig ist die Heilung eine wichtige Präventionsmaßnahme, um der Resistenzbildung und damit der Ausbreitung der Erkrankung vorzubeugen.

Das Therapieziel ist erreicht, wenn über einen längeren Zeitraum keine Erreger mehr nachgewiesen werden können. Insbesondere wenn man mikroskopisch die charakteristischen Stäbchen nachweisen kann, muss man von einer andauernden Infektiosität ausgehen. Aber es ist auch bekannt, dass viele Tuberkulosefälle von mikroskopisch negativen Patienten übertragen werden. Im Gegensatz dazu erlaubt die Sputumkultur den deutlich empfindlicheren Erregernachweis. In den klinischen Studien, die wir im Dossier dargestellt haben, wurden die wesentlichen Endpunkte über die Abfolge der negativen Sputumkulturen operationalisiert.

Bei der Studie C208 handelt es sich um eine der wenigen vergleichenden kontrollierten Studien in diesem Indikationsgebiet. Die allermeiste Evidenz im Anwendungsgebiet beruht auf nicht kontrollierten und nicht vergleichenden Beobachtungen. In der Studie wird Bedaquilin zusätzlich zu einem Backbone-Regime, das eine zielgerichtete Therapie bei MDR-TB darstellt, gegen das Backbone-Regime verglichen. Die Kombination mit Bedaquilin wird dabei über einen Zeitraum von 24 Wochen gegeben. Nach dieser sogenannten intensiven Phase schloss sich die Kontinuitätsphase an, in der in beiden Armen das Backbone-Regime gegeben wurde. Insgesamt wurden die Patienten über 120 Wochen beobachtet, das heißt, zwei Jahre und vier Monate.

Hervorheben möchte ich, dass in der vergleichenden kontrollierten Studie C208 bei 44 % der Patienten ab Woche 24 eine durchgehende Erregerfreiheit bis zum Ende der Studie gezeigt werden konnte, wohingegen dies im Vergleichsarm nur für 17 % der Patienten erreicht wurde. Der damit beobachtete Zeitraum umfasst nahezu zwei Jahre, in denen bei den als geheilt eingestuft Patienten keine positive Kultur aufgetreten ist. Damit liegt ein Endpunkt vor, mit dem der Zusatznutzen von Bedaquilin hinsichtlich einer nachhaltigen Heilung eindrucksvoll gezeigt wird.

Wie gesagt, ist die Heilung das vorrangigste Therapieziel. Da die Tuberkulose und insbesondere die multiresistente Form, um die es hier geht, mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden ist und zumindest für das direkte Umfeld der Erkrankten ein hohes Infektionsrisiko besteht, ist auch die Erregerfreiheit, die vor der Heilung erreicht werden kann, ein hochrelevantes Therapieziel. Daher ist aus unserer Sicht die Zeit bis zur Erregerfreiheit ein patientenrelevanter Endpunkt. Das gilt insbesondere für die MDR-TB, da hier die Erregerausscheidung deutlich länger dauern kann und mit einem höheren Risiko für die Übertragung einer lebensbedrohlichen Erkrankung verbunden ist, als bei der nicht multiresistenten Form. Ohne die nachgewiesene Erregerfreiheit muss der Patient zum Schutz des Umfeldes

isoliert werden, was im Extremfall aufgrund des Infektionsschutzgesetzes auch richterlich angeordnet werden kann.

Der Zeitpunkt der Beendigung der Isolation liegt im ärztlichen Ermessen und kann auf Sputummikroskopie, Bildgebung, klinischem Bild sowie Verhalten und Einsicht des Patienten beruhen. Insbesondere bei einer MDR-TB ist es wichtig, dass kein Verdacht auf eine Infektiosität besteht. In dieser Situation ist die sogenannte kulturelle Sputumkonversion, das heißt die Erregerfreiheit, in zwei aufeinander folgenden Sputumkulturen, ein zuverlässiges Maß, das auch in der Leitlinie zur Infektionsprävention genannt wird. Für die Zeit bis zur Sputumkonversion zeigt sich in der genannten Studie eine vierfache Verkürzung im Regime mit Bedaquilin: Während die Erregerfreiheit unter Bedaquilin im Median nach 86 Tagen erreicht wird, beträgt die Zeit im Vergleichsarm 345 Tage. Die hohe Wirksamkeit geht dabei nicht zulasten der Sicherheit. Das Sicherheitsprofil des Regimes mit Bedaquilin entspricht in der Studie dem des Vergleichsarms.

Zusammen mit dem großen Vorteil in der Heilungsrate besteht aus unserer Sicht damit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung hinsichtlich der Therapieziele von Patienten mit MDR-TB, woraus sich aus unserer Sicht der erhebliche Zusatznutzen ergibt. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank für Ihren Beitrag. – Ich gebe in die Runde für Fragen frei. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir haben eine Frage. Sie haben gerade eindrücklich die Situation der Patienten geschildert. Die rationalen Lebensqualitätsdaten zu erheben, wäre für die Patienten durchaus relevant gewesen. Noch einmal zu den Fragen der Mortalität in dem Bereich: Es gibt – nicht signifikant – aber Hinweise auf Mortalität vermehrt in dem Verum-Arm, vielleicht noch etwas dazu. Es gibt insgesamt relativ hohe Abbruchraten. Können Sie sich das erklären? Die sind zwar gleich, aber mit 38 % doch relativ hoch. Vielleicht haben Sie dazu noch eine Einschätzung.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Das waren drei Themen: die Lebensqualität, die Mortalität und die Abbruchraten. Ich beginne mit der Lebensqualität und übergebe dann an meine Kollegin. Die Lebensqualität ist sicherlich wichtig. Selbstverständlich spielt das im Rahmen der Nutzenbewertung eine Rolle. Wir haben sie nicht erhoben. Das bedauern wir auch. Wir haben einen PAO-Fragebogen in der anderen Studie, die wir auch im Dossier dargestellt haben, in der C209, aber nicht in der vergleichenden Studie. Das bedauern wir ebenso.

**Frau Dr. Perings (Janssen-Cilag):** Vielleicht darf ich dazu einige erklärende Worte sagen. Wir haben im Dossier eine detaillierte Einzelfallbetrachtung vorgenommen. Es konnte hier kein erkennbares Muster zwischen Tod, Sputumkulturkonversion und Rückfallempfindlichkeit gegen andere Tuberkulosearzneimittel, HIV-Status oder Schwere der Erkrankung beobachtet werden. Dennoch muss man sagen, dass sich numerisch in der C208 im Studienarm mit Bedaquilin – darauf hatten Sie gerade hingewiesen – eine erhöhte Zahl an Todesfällen gezeigt hat. Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Kempkens, möchten Sie ergänzen?

**Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag):** Ja, sehr gerne. – Sie haben nach der Studienabbruchrate gefragt. Wir haben uns das genau angeschaut. In Bezug auf die langen Phase-III-Studien – – Vor Kurzem ist noch eine Phase-III-Studie veröffentlicht worden, in der ein langes Therapieregime mit einem

etwas kürzeren Regime verglichen wurde. Dort sehen wir, dass hohe Abbruchraten bei den Patienten um die 30, 40 % nichts Ungewöhnliches sind. Es sind recht schwerwiegende Medikamente, die man zu sich nimmt. In der Hinsicht und mit dieser sehr langen Studiendauer ist es, denke ich, in dem Kontext nichts Unerwartetes. – Ich hoffe, ich habe Ihre Frage vollständig beantworten können. Wenn nicht, bitte melden Sie sich noch einmal.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und dann noch eine an die Kliniker, zuerst die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer hinsichtlich dieser Todesfälle. Sie sagten, es gab keine auffälligen Muster. Könnten Sie noch einmal genau sagen, was das für Todesfälle waren? Können Sie die noch einmal auflisten? Das ist die eine Frage, die ich habe. Die Frage an die Kliniker: Welche klinische Relevanz hat die Erregerfreiheit im Sputum für die Infektiosität für andere Patienten? Was heißt das für die klinische Relevanz?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Perings, bitte.

**Frau Dr. Perings (Janssen-Cilag):** Insgesamt wurden in dem Bedaquilin-Arm in der C208 zehn Todesfälle berichtet. Davon wurden fünf der Todesfälle auf die zugrunde liegende Tuberkulose zurückgeführt. Es bestand nicht der Verdacht, dass Bedaquilin eine Ursache dafür haben könnte. Die Todesursachen der anderen fünf Probanden im Bedaquilin-Arm waren ein Fall von Alkoholintoxikation, ein Fall von Hepatitis, ein Fall von septischem Schock, ein zerebrovaskuläres Ereignis und ein Kraftfahrzeugunfall. Hierbei ist noch zu sagen, dass nur ein einziger der zehn Todesfälle, die im Bedaquilin-Arm beobachtet wurden – das war der, der durch Alkoholintoxikation aufgetreten war – während der 24-wöchigen Behandlungszeit aufgetreten war. Alle anderen neun Todesfälle in dem Bedaquilin-Arm traten erst nach Abschluss der Behandlung auf, im Median 344 Tage.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Wer von den Klinikern möchte die Frage von Frau Bickel beantworten? – Frau Hartmann, bitte.

**Frau Dr. Hartmann (DGI):** Sie hatten nach dem Benefit nicht für den Patienten, sondern für das Allgemeinwohl gefragt. Das hat eine hohe Relevanz, weil jeder Patient, den Sie nicht mehr isolieren müssen und der nicht mehr infektiös ist, letztendlich in sein normales Umfeld zurückgeführt werden kann. Dadurch besteht keine Gefahr mehr für das häusliche Umfeld, aber letztendlich für jedes andere Umfeld auch. Der Patient kann wieder in der Straßenbahn fahren.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Bickel und Frau Müller.

**Frau Bickel:** Der klinische Parameter wäre dann die Erregerfreiheit im Sputum? Ist das richtig?

**Frau Dr. Hartmann (DGI):** Korrekt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe dazu auch eine Nachfrage an die Experten. Wie muss man sich das vorstellen? Bei mir ist die Erfahrung damit sehr lange her. Das war noch in der Lungenklinik Heckeshorn in Berlin. Wie ist das, wenn Patienten isoliert werden? Aus welchem Umfeld kommen diese Patienten mit multiresistenten Tuberkuloseerregern? Wie lange werden sie isoliert? Wie leben sie in der Isolation? Sie haben Berufsleben, Straßenbahn fahren, Familie erwähnt. Wie ist die Situation? Können Sie

sagen, was es bedeutet, wenn sie viel schneller herauskommen? Es ist in diesem Fall nicht untersucht worden, wie Frau Teupen eben angemerkt hat.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Otto-Knapp, bitte. Ich hatte in meiner Eingangsfrage auch nach dem standardisierten Vorgehen gefragt. Das geht in eine ähnliche Richtung.

**Herr Dr. Otto-Knapp (DGP):** Ich komme ebenfalls aus der Lungenklinik Heckeshorn. Wir haben dort einige Patienten mit MDR-Tuberkulose, die teilweise für zwei Jahre oder länger infektiös sein können. Das sind tatsächlich Einzelfälle, aber das zieht eine Isolation nach sich. Die Patienten müssen im Zimmer sein, können das Zimmer nur mit Maske verlassen und nur von Angehörigen oder anderen Patienten besucht werden, wenn diese eine Maske aufhaben. Es zieht eine gewisse Stigmatisierung mit sich und schränkt die persönliche Bewegungsfreiheit deutlich ein, was in der Folge – das hat man auch in Studien festgestellt – zu Depressionen führt und wiederum dem Therapieergebnis nicht zuträglich ist, sodass wir versuchen, die Erregerfreiheit im Sputum möglichst schnell zu erreichen, so dass wir dem Patienten ein normales Leben ermöglichen können und eventuell – das ist in den letzten Jahren relativ neu entstanden –, dass man solche resistenten Fälle ambulant weiterbehandeln kann. Das ist aus Patientensicht ein deutlicher Fortschritt. In dem Kontext muss man erwähnen, dass Bedaquilin eine orale Therapie ist, die man ambulant machen könnte. Ein anderes Medikament, das sehr wichtig ist oder zumindest wichtig war, ist das Amikacin oder die Stoffgruppe der Aminoglykoside. Die müssen injiziert werden. Das hat einen deutlich erhöhten Aufwand, den man oft nur stationär leisten kann.

Gibt es dazu eine Rückfrage oder eine Ergänzung, oder soll ich zum zweiten Thema sprechen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Schaaber.

**Herr Schaaber:** Sie haben hervorgehoben, wie wichtig es ist, die Ansteckung möglichst schnell zu unterbrechen. Eben wurde gesagt, dass die Abbruchrate so hoch ist. Gilt das für den deutschen Kontext auch?

**Herr Dr. Otto-Knapp (DGP):** Das gilt leider für den deutschen Kontext auch so. Die Nebenwirkungsraten sind über alle Studien sehr hoch. Knapp 40 % waren es, glaube ich, in der Sockeltherapie in der C208-Studie. Wenn man sich andere Kohorten anschaut, ist es ähnlich hoch. Gerade wenn es Patienten aufgrund der langen Therapiedauer etwas besser geht, ist es oft so, dass Patienten verloren gehen und dass man sie an anderer Stelle wiederfindet, oder sie reisen zurück ins Heimatland. Aber die Abbruchraten sind tatsächlich in Deutschland auch relativ hoch. Ob sie vergleichbar sind, ob es auch 40 % sind, dazu kann ich mich nicht äußern. Im RKI-Bericht, der so etwas dokumentiert, gibt es nur Daten zur sensiblen Tuberkulose, zur MDR-Tuberkulose nicht. Die MDR-Fälle sind naturgemäß viel schwieriger zu händeln.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Kommen Sie dann bitte zum zweiten Teil?

**Herr Dr. Otto-Knapp (DGP):** Ja. – Der momentane Standard der MDR-Therapie hat sich geändert. Aufgrund der Studienlage sind Veränderungen in den letzten Jahren die Regel gewesen. Die aktuelle Empfehlung der WHO ist 2019 herausgekommen und hat Bedaquilin nach oben in die erste Linie gestellt. Zusätzlich sollen Fluorchinolone gegeben werden. Das ist nicht neu, das war vorher auch schon so. Das ist eine der wirksamsten Substanzen, die wir haben. Es ist eine Substanz, die mit einem Rote-Hand-Brief versehen ist und die für die Tuberkulose direkt nicht zugelassen ist, aber so gut wirksam, dass man sie in der ersten Linie der MDR-Tuberkulose hat. Zusätzlich wird Linezolid gegeben.

Das ist ein Medikament, das eigentlich aus der Pneumonie und für Weichteilinfektionen bekannt ist. Das ist auch für den Zweck nicht zugelassen, aber sehr gut wirksam. Es macht nur sehr häufig Nebenwirkungen. Deshalb kann man es oft nicht bis zum Ende der Therapie durchgeben. Aus diesen drei Medikamenten soll die Therapie zusammengestellt werden. Insgesamt sollten es vier bis fünf Medikamente sein. Das Bedaquilin wird sechs Monate gegeben. Beim Linezolid kann man sich nicht sicher sein, ob man es bis zum Ende der Therapie geben kann. Von daher entscheidet man sich in der Regel für fünf Medikamente. In Deutschland wären die ergänzenden Medikamente Clofazimin und Terizidone.

Sollte es nicht klappen, aus diesen fünf Medikamenten eine Therapie zusammenzustellen, dann gibt es Ersatz-, Reservemedikamente. Die kann ich Ihnen auch gerne nennen: Da ist zum Beispiel das Protionamid dabei. Das hatte früher einen sehr hohen Stellenwert. Aufgrund von individuellen Patientendatenanalysen wurde es etwas herabgestuft. Auch die Aminoglykoside, die ich gerade erwähnt habe, sind sehr nebenwirkungsreich wegen der Injektion. Das ist für die Patienten eine deutliche Belastung. Man kann das i.v. geben oder intramuskulär. Intramuskulär ist es etwas einfacher, aber schmerzhaft. i.v.-Therapie bedeutet, dass man täglich zum Behandlungszentrum gehen oder stationär behandelt werden muss. Als Nebenwirkung ist vor allem die Ototoxizität zu nennen. Das Gehör wird dadurch geschädigt. Das hängt ein wenig von der kumulativen Dosis ab, die man im Verlauf der Therapie gibt. Aber die Ototoxizität ist häufig. Wenn man kein gutes Nebenwirkungsmanagement oder Monitoring der Nebenwirkungen machen kann, ist es ein Medikament, das die Gefahr birgt, dass man aus der Therapie taub hervorgeht. Das ist oft irreversibel.

Das war ein Grund, dass die WHO-Empfehlungen die Aminoglykoside deutlich zurückgestuft haben. Von der Wirksamkeit her sind zwei Aminoglykoside komplett herausgefallen. Aber es gibt eines, das gut wirksam ist. Das könnte man in Deutschland auch noch benutzen. Wir haben dazu zusammen mit dem Forschungszentrum Borstel kurz nach den Empfehlungen eine Stellungnahme verfasst, die aktuell veröffentlicht wurde. Wir sehen das für Deutschland so, dass die Aminoglykoside und gerade das Amikacin in Deutschland genutzt werden können, wenn die Struktur zum Nebenwirkungsmonitoring da ist. Das ist immer noch ein sehr gut wirksames Medikament und stellt zum Bedaquilin eine Alternative dar oder eine Ergänzung, je nachdem, wie viele andere Medikamente man zur Verfügung hat.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Schulz, bitte.

**Frau Schulz:** Ich habe zwei Rückfragen betreffs des Endpunktes Rückfall. Sie haben im Stellungsverfahren eine weitreichende Operationalisierung des Endpunktes nachgereicht. Aus dieser Operationalisierung geht nicht klar hervor, was der eigentliche Bezugspunkt ist. Deshalb möchte ich fragen, ob es sich hierbei um Heilung oder um Konversion handelt. Die zweite Frage beinhaltet, was die Rationale dafür war, dass die Rückfälle erst im statistischen Analyseplan operationalisiert und definiert wurden, nachdem bereits alle Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Franz, bitte.

**Frau Franz (Janssen-Cilag):** Sie fragten nach dem Bezugspunkt für die Rückfälle. Der Bezugspunkt war nicht die Heilung, sondern die vorherige Sputumkonversion. Der Patient musste vorher zweimal negativ in der Kultur gewesen sein. – Meine Kollegin, Frau Kempkens, übernimmt die Frage bezüglich des SAP.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Kempkens, bitte.

**Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag):** Bezüglich der Operationalisierung: Der Rückfall wurde bereits im Studienprotokoll beschrieben. Deshalb habe ich das jetzt nicht ganz nachvollziehen können. Wir haben sowohl im Studienprotokoll als auch im SAP sowie im Abschlussbericht die Definition von Rückfällen herangezogen. Eigentlich bedeutet „Rückfall“ in dem Sinne, dass ein Patient, der zuvor eine bestätigte Erregerfreiheit hatte, also zweimal konsekutiv erregerfrei war, dann entweder eine zweifache Bestätigung des Erregers im Sputum zeigen musste oder wenn der Patient zum Beispiel die Studie abgebrochen hat oder am Studienende in seiner allerletzten Probe wieder Erreger zeigte, als Rückfall definiert wurde.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Kempkens. – Eine Nachfrage? Okay.

**Frau Schulz:** Vielen Dank. Das hat schon Klarheit gebracht. – Ich habe noch eine Frage bezüglich des Endpunktes Heilung. Die WHO-Definition lautet, dass neben den konsekutiven Sputumkulturen auch die klinischen Anzeichen erfasst werden. Sie haben im Stellungnahmeverfahren erläutert, dass Sie die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst haben. Wie wurden die klinischen Anzeichen als Begleiterscheinung der Heilung dahin gehend operationalisiert?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Kempkens.

**Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag):** Die Erhebung der klinischen Anzeichen im Kontext der Heilung hat die WHO so operationalisiert und gesagt, wenn der Patient zum Beispiel – – Ganz kurz noch einmal zur Begrifflichkeit: Die WHO sagt, der Patient muss in seinem letzten Behandlungsjahr innerhalb von 30 Tagen fünfmal Erregerfreiheit gezeigt haben. Das ist der Standard. Eine Ausnahme ist erlaubt, und zwar, wenn ein Patient in seinem Sputum einmal Erreger zeigt und in den nachfolgenden Sputumproben wieder erregerfrei ist, dann gilt er als geheilt. Dann kommt Ihre Bemerkung zum Tragen, dass die klinische Verschlechterung mit beobachtet werden soll. Diese Situation gab es nur bei einem einzigen Patienten, dass er in einer seiner Proben einen einmaligen Erregernachweis hatte und danach alle Proben erregerfrei waren.

Wir haben geschaut, ob der Patient in dem Zeitraum, in dem er in seiner Kulturprobe wieder Erreger gezeigt hat, unerwünschte Ereignisse hatte. Jeder Patient hat seinen Beobachtungszeitraum während der Studie. Es wird genau dokumentiert, ob und wann die unerwünschten Ereignisse auftreten, mit Anfangs- und Enddatum der unerwünschten Ereignisse. In diesem Zeitraum des mikrobiologischen Befundes mit den positiven Erregern gab es keine unerwünschten Ereignisse. Ansonsten wären so etwas Typisches wie Nachtschweiß oder vermehrtes neues Husten klassische Beispiele, um eine Verschlechterung zeigen zu können.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Gehrmann.

**Herr Gehrmann:** Ich habe eine Frage angesichts der Abbruchquoten. Es wurde zwar schon darüber gesprochen, dass das mit 37 bzw. 38 % recht hoch war. Meine Frage bezieht sich auf die Analyse angesichts dieser hohen Abbrüche. Beim Endpunkt Heilung zum Beispiel wurde einfach eine Häufigkeitsanalyse gemacht bzw. eine logistische Regression. Aber dabei geht es letztendlich auch nur um Häufigkeit. Das heißt, die Abbruchzeiten gehen nicht in die Analyse ein. Gerade bei einer so hohen Abbruchquote wäre eigentlich eine Time-to-event-Analyse zu berücksichtigen. Diese reinen Häufigkeitsanalysen waren bei den unerwünschten Ereignissen und der Heilung das Gleiche. Warum haben Sie keine Time-to-event-Analysen gemacht?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Kempkens, bitte.

**Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag):** Im Endeffekt liegt das an dem Endpunkt selbst. Die Heilung ist über das letzte Behandlungsjahr in der WHO definiert. Wir haben zusätzlich die letzte Zeit mit der Beobachtungszeit hinzugenommen, in der die Patienten keine Behandlung mehr hatten. Das heißt, wir haben noch weiter verfolgt. Aufgrund der Beobachtung des Endpunktes geheilt oder nicht geheilt, ist das, denke ich, der gängige Standard, Heilung so zu erheben.

Wir haben uns eine Metaanalyse angeschaut, wie andere Studien in dem Bereich operationalisiert haben. Da ist Heilung ohne diese Zeit bis zur Heilung erhoben. Im Endeffekt kennt man diese Zeitadjustierung eher aus dem onkologischen Bereich, in dem vielleicht die Interventionsarme unterschiedlich lang laufen, die Behandlungsdauern unterschiedlich sind. Aber in unserem Fall waren die Behandlungsdauern in den beiden Armen sehr vergleichbar.

Wenn Sie Fragen zur Zeitanalyse haben: Wir haben die Zeit bis zur Erregerfreiheit auf jeden Fall gemessen. Für den Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit liegt eine solche Zeitanalyse vor.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe eine Frage an die Kliniker, und danach würde ich gern eine Rückfrage an den Hersteller wegen der Mortalität stellen. An die Kliniker: In der Fachinformation steht „SIRTURO“. „Es wird empfohlen, SIRTURO unter direkter Überwachung anzuwenden.“ Wie muss ich mir das in der Praxis vorstellen, wenn der Patient aus dem Krankenhaus geht? Es sind häufig Personen, die – so will ich einmal sagen – in sozial schwierigen Situationen leben. Wie kann das sichergestellt werden? Mich würde auch interessieren, wie es in dem Zusammenhang mit einer Resistenztestung aussieht?

An Janssen-Cilag: Warum wurde eigentlich kein Schulungsmaterial für Ärzte beim BfArM eingereicht?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer von den Klinikern beginnt? – Herr Otto-Knapp.

**Herr Dr. Otto-Knapp (DGP):** Zur ambulanten Therapie: Die überwachte Therapie – directly observed therapy wird sie von der WHO genannt – wird in einem unbekanntem Ausmaß in Deutschland betrieben. Dazu gibt es leider keine Statistiken. Durchgeführt wird das in der Regel durch ambulante Pflegedienste. Es kann aber auch durch andere Institutionen gemacht werden, zum Beispiel durch das Gesundheitsamt. Aber oft sind es ambulante Pflegedienste, die das machen.

Vielleicht noch eine Anmerkung dazu: Die direkt observierte Therapie ist in einem gut funktionierenden Gesundheitssystem vielleicht nicht unbedingt notwendig. Man bürdet den Patienten oft lange Wege auf, was zu Einkommensverlust und zu Einschränkungen im alltäglichen Leben führen kann, sodass die direkt überwachte Therapie nicht immer nur positiv ist. Ich sage es ganz vorsichtig einmal so. Die Selbsteinnahme zu Hause sollte eigentlich das Ziel sein, dass die Patienten zu Hause autark die Therapie einnehmen können. Nur wenn es wirkliche Compliance-Probleme gibt, wenn man weiß, der Patient ist aus irgendwelchen Gründen nicht in der Lage oder willens, die Medikamente regelmäßig einzunehmen, dann sollte Unterstützung dazugelegt werden.

Zur Resistenztestung: Es gibt Resistenztestungen zu Bedaquilin. Die sind etabliert, aber in Deutschland, glaube ich, hauptsächlich im nationalen Referenzzentrum. Ich weiß nicht, wie viele Labore das sonst noch machen. Wir haben in etwa 100 Fälle in Deutschland. Dafür reicht das auch. Weltweit muss man es als problematisch ansehen, dass die Resistenztestung für Bedaquilin nicht weitreichend verfügbar ist. Aber in Deutschland sollte das bei 100 Fällen zentralisiert machbar sein. Sie ist gut validiert. Sie funktioniert.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Perings ergänzend dazu.

**Frau Dr. Perings (Janssen-Cilag):** Ich wollte noch auf die Frage bezüglich des Schulungsmaterials eine Antwort geben, das Janssen offenbar nicht zur Verfügung stellt. Dazu möchte ich kurz auf den EPAR hinweisen, dass SIRTURO keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung auferlegt bekommen hat. Das bedeutet, dass die informierenden Texte, gerade in der Fach- und Gebrauchsinformation offensichtlich sehr umfangreich sind. Darüber hinaus muss man sagen, dass diese Therapie, die hochkomplex ist und sehr viele Anforderungen erfüllen muss, nur in den Spezialzentren in Deutschland durchgeführt wird. Das heißt, dass umfangreiche Medical-Education-Maßnahmen – ich sage einmal – für die Masse nicht erforderlich waren und wir diese daher nicht vorbereitet haben. – Ich hoffe, dass Ihre Frage damit beantwortet ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Nell noch dazu.

**Herr Dr. Nell:** Der Hintergrund dieser Frage war, dass das für Delamanid, für DELTYBA vorliegt. Es hat mich erstaunt, dass es dafür vorlag und bei Bedaquilin nicht.

Darf ich noch die Frage nach der Mortalität stellen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Das können Sie selbstverständlich. Sie sind gerade an der Reihe.

**Herr Dr. Nell:** Vielen Dank. – Noch eine Rückfrage. Wir hatten eingangs ausgeführt: In der jetzt vorliegenden dargestellten Analyse gibt es einen Todesfall mehr unter Placebo als in der Analyse bei der Zulassung, wie sie im EPAR war. Dann haben Sie im Modul ausgeführt, dass die Nachanalyse erforderlich sei, da vorher nicht alle Patienten die Woche 120 erreicht haben. Die Frage wäre jetzt: War das im Protokoll so präspezifiziert? Ich meine – vielleicht noch in Ergänzung – die Arbeit von Sharan et al. von 2015. Er hat von einem OS-Nachteil gesprochen. Das bezieht sich dann wohl auf die Analyse, die im EPAR zu finden ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Kempkens.

**Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag):** Für die Nutzenbewertung für dieses Dossier haben wir alle Daten zugrunde gelegt, die uns zur Verfügung standen. Die Mortalität wurde nicht nur im Rahmen der normalen Studie erfasst, sondern wir haben extra eine Studie für die Mortalität der Langzeiterfassung der Todesfälle durchgeführt, um die Studienabbrecher weiter zu verfolgen, ob sie noch leben oder nicht. Noch einmal kurz dazu: Für die Mortalitätsuntersuchung haben wir alle Patienten zugrunde gelegt, die die Studie beendet haben und die Studienabbrecher zum Zeitpunkt des Studiendokumentes aufgenommen. Da gibt es tatsächlich eine Diskrepanz, auch zu unserer Vorpublikation und hier. Die liegt daran, dass nicht alle Patienten aus dieser Langzeitbeobachtung zum Zeitpunkt der Publikation aufgenommen waren. Aber die Fachinformation hat die zehn versus drei Todesfälle aufgenommen, und wir wollten die transparente und die reifste Analyse für diesen Endpunkt zeigen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Müller, haben Sie direkt dazu eine Frage? Sonst ist erst Frau Bickel an der Reihe. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker im Hinblick auf die Erregerfreiheit im Auswurf. Sie sprachen eben davon, dass letztendlich die nachgewiesene Erregerfreiheit dazu führt, dass der Patient nicht mehr isoliert werden muss. Wie häufig muss diese Erregerfreiheit nachgewiesen werden, sodass er nicht mehr in der Situation sein muss?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Otto-Knapp, bitte.

**Herr Dr. Otto-Knapp (DGP):** In der Regel wird zu Beginn bei der sensiblen Tuberkulose wöchentlich ein Sputum untersucht. Bei diesen langen Therapien bei der MDR-Tuberkulose wird das teilweise etwas gelockert. Aber in der Regel sollte, wenn jemand noch isolationspflichtig ist, zumindest einmal wöchentlich ein Sputum untersucht werden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Bickel, Sie haben eine Nachfrage?

**Frau Bickel:** Nein. Dann habe ich mich missverständlich ausgedrückt. Meine Frage ist: Wenn ich die Erregerfreiheit nachgewiesen habe, ich habe keinen Erreger mehr im Sputum, wie häufig muss nachgewiesen werden, dass der Patient dann aus der Isolierung heraus kann?

**Herr Dr. Otto-Knapp (DGP):** Dreimal. Drei Sputa müssen negativ sein. Das ist aufgrund der Auswirkung für die medikamentensensible Tuberkulose so korrekt festgelegt. Wenn eine MDR-Tuberkulose übertragen wird, ist der Schaden deutlich größer. Deshalb verlangt man eine negative Kultur vor der Entlassung. Bis die Kulturergebnisse abschließend negativ bewertet werden können, dauert es in der Regel sechs bis acht Wochen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Jetzt haben wir noch zwei Fragen, Frau Müller und Herr Gehrman.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage zu den klinischen Anzeichen, also WHO-Definition von Heilung versus reine Erregerfreiheit im Auswurf. Einmal haben Sie als Unternehmer gesagt, Sie hätten die Symptome, um die es hier geht, mit den UEs erhoben. Meine Frage dazu ist: Warum haben Sie das gemacht? Haben Sie die in irgendeiner Art und Weise differenziert? Gibt es Überschneidungen möglicher Nebenwirkungen oder Symptome? Ist es schwierig, das auseinanderzuhalten?

Die andere Frage richtet sich an die Kliniker. Welche Relevanz hat in der Praxis die Erregerfreiheit im Auswurf im Vergleich zu einer „Heilung“? Ich setze das einmal in Anführungszeichen. Sehen Sie in der Praxis viele Fälle, die dreifach negativen Auswurf und trotzdem noch relevante Symptome haben – darum geht es bei der Frage, ob diese WHO-Definition erfüllt ist –, also symptomatisch sind, ob sie noch Beschwerden haben? Oder ist das eher eine Seltenheit?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer möchte vom pU antworten, soweit es den pU betrifft? – Frau Kempkens.

**Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag):** Sie fragen jetzt noch einmal genau nach, ob in unserer Studie die WHO-Definition erfüllt wurde.

**Frau Dr. Müller:** Ich frage eigentlich eher danach, wie Sie zwischen Morbidität und Nebenwirkungen unterschieden haben.

**Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag):** Okay. Vielleicht muss ich noch einmal einen Schritt zurückgehen und sagen, es gibt zum einen die Patienten, die erregerefrei sind. Patienten, die sowohl Erreger haben als auch infektiös sind, müssen nicht immer unbedingt auch Symptome haben. Wenn ein Patient keine Erreger mehr hat, kann er dennoch immer noch irgendwelche Symptome zeigen. Das heißt, wenn zum Beispiel die Lungen sehr stark betroffen sind und sich Nekrosen gebildet haben, das Gewebe also geschädigt ist, dann kann er trotzdem noch Symptome haben. Wenn man einmal darauf schaut, welche Wichtigkeit wir wo haben, dann ist die Erregerfreiheit, dass keine Bakterien mehr vorhanden sind, das Wichtige dabei. Ich denke, das ist so.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, ergänzend Herr Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich würde auch gern noch etwas zum Nachweis der Erreger sagen. Der Erregernachweis ist eine Momentaufnahme in der Sputumkultur. Hier, glaube ich, ist es wichtig, zwischen der Art und Weise zu unterscheiden, wie man es nachweist. Ich denke, in der Mikroskopie wird man, wenn man Stäbchen sieht, sagen können, es ist noch eine hohe Infektionsgefahr vorhanden. Wenn Sie aber in der Kulturprobe nichts sehen und das zweimal hintereinander, dann ist das ein viel sensibleres Maß für die Erregerfreiheit. Ich denke, die Zahl von drei negativen Proben wird in der Präventionsleitlinie in Verbindung mit der mikroskopischen Kontrolle genannt.

Wir haben in der Studie sehr viele Endpunkte, die alle auf einer unterschiedlichen Abfolge von negativen Sputumkulturen basieren. Zwei negative Kulturen konsekutiv sind das Maß für die Erregerfreiheit. Das finden Sie auch so in der Präventionsleitlinie. Die Heilung erfordert einen längeren Zeitraum, in dem die Erregerfreiheit in mehreren Kulturproben gezeigt werden muss.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Direkt dazu noch Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Es würde mich interessieren, wie die Kliniker das einschätzen. Er hat es letztendlich anders operationalisiert, als Sie das gerade genannt haben. Sie sprachen eben von drei. Das waren aber zwei in der Kultur. Würden Sie bestätigen, dass Sie das als Erregerfreiheit definieren können bzw. dass die Patienten dann nicht mehr isoliert werden müssen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Otto-Knapp.

**Herr Dr. Otto-Knapp (DGP):** Die Erregerfreiheit nach zwei mikroskopisch negativen Sputa hat eine kleine Lücke. Der Vorhersagewert liegt schon bei über 90 %, wenn man zwei negative Sputa hat. Um die restliche Lücke möglichst sorgfältig zu schließen, nimmt man das dritte Sputum dazu. Man kann mit relativ guter Wahrscheinlichkeit nach zwei negativen Sputa vorhersagen, dass jemand sputumnegativ bleibt, aber das dritte Sputum wird in der deutschen Leitlinie vor der Endisolierung verlangt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Müller noch einmal direkt dazu.

**Frau Dr. Müller:** Herr Dr. Otto-Knapp, Sie sprachen jetzt von dem dreimaligen mikroskopischen Erregernachweis. Da habe ich Sie richtig verstanden?

**Herr Dr. Otto-Knapp (DGP):** Ja. Es geht um den mikroskopischen Nachweis.

**Frau Dr. Müller:** Ich glaube, Sie, Herr Dr. Sindern, sprachen von dem kulturellen Nachweis. Oder habe ich Sie falsch verstanden?

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Nein. Das ist korrekt. Wir haben immer den kulturellen Nachweis in der Studie.

**Frau Dr. Müller:** In der Studie haben Sie den kulturellen Nachweis zweimal erbracht. Sie sprachen von dem mikroskopischen Nachweis dreimal, Herr Dr. Otto-Knapp. Sie haben gesagt, mit 90 %-iger Sicherheit würde auch mikroskopisch zweimal reichen. Aber wie sehen Sie den kulturellen Nachweis?

**Herr Dr. Otto-Knapp (DGP):** Die kulturelle Erregerfreiheit wird in Deutschland zumindest bei der sensiblen Tuberkulose nicht so sehr für die Endisolierung herangezogen. Bei der MDR-Tuberkulose

ist das ein wichtiger Parameter und sollte zumindest einmal kulturell negativ sein. So haben wir es in unserer deutschen Leitlinie beschrieben.

**Frau Dr. Müller:** Also eine einmalige kulturelle Negativität würde aus Ihrer Sicht ausreichen? In der Studie wurde eine zweimalige bestimmt. Habe ich das richtig verstanden?

**Herr Dr. Otto-Knapp (DGP):** Korrekt.

**Frau Dr. Müller:** Vielleicht noch eine letzte Frage zu der Symptomatik. Ich hatte einmal gefragt: Welche Rolle spielt überhaupt die Residualsymptomatik oder fortbestehende Symptomatik bei diesen Patienten? Spielt sie eine große Rolle? Spielt sie eine eher kleinere? Sind es viele Patienten, die, auch wenn sie jetzt erregerefrei sind – wie auch immer definiert – noch Symptome haben? Oder ist es eher die Ausnahme? Ist eher der asymptomatische Patient die Regel, wenn die Arzneimittel angeschlagen haben?

**Herr Dr. Otto-Knapp (DGP):** Die Erregerefreiheit im Sputum ist ein mikrobiologischer Verlaufsparemeter und hat einen prognostischen Wert für die Therapie. Mit den Symptomen hat das nicht so viel zu tun. Patienten, die erregerefrei sind, die keinen kulturellen Nachweis mehr haben, können trotzdem Symptome ihrer Tuberkulose haben. Aber man muss sagen, im weiteren Verlauf der Therapie sind vor allem die Nebenwirkungen der Medikamente entscheidend für die Symptomatik und für die Lebensqualität der Patienten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Die letzte Frage kommt von Herrn Gehrman.

**Herr Gehrman:** Ich möchte noch einmal zur Mortalität der Studie 208 nachfragen. Ganz klar ist mir das noch nicht geworden. Es gab zwei Analysen. Einmal gab es die finale Woche-120-Analyse, bei der es zwei versus zehn Todesfälle gab. Ich hätte gedacht, weil das „Woche-120-Analyse“ heißt, dass alle Patienten schon die 120 Wochen hindurch sind. Aber dann gab es noch dieses Addendum, wo doch nicht alle durch waren und drei Placebo-Patienten gestorben waren. Mir ist nicht ganz klar, wieso das nicht vorher schon durch war. War das mit der EMA so abgesprochen, dass man die Analyse schon früher macht?

Die zweite Frage dazu ist: Wenn man schon dieses Addendum mit den Patienten macht, die offenbar dann erst mit 120 Wochen durch waren, hätte man dann für die 120-Wochen-Analyse nicht auch noch andere Endpunkte erheben können, zum Beispiel Heilung?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Franz, bitte.

**Frau Franz (Janssen-Cilag):** Im finalen CSR waren zu Woche 120 alle Patienten bis auf den einen Roll-over-Patienten beobachtet. Es war auch so präspezifiziert, dass dieser im Addendum zum CSR mit einem Datenschnitt vom 16.10.2012 einbezogen wurde. In diesem Addendum zum CSR wurden neben dem Roll-over-Patienten auch die Studienabbrecher hinsichtlich des Langzeitüberlebens bewertet. Dieser eine zusätzliche Todesfall, der den Unterschied vom finalen CSR zum Addendum zum finalen CSR ausmacht, ist genau in der Zwischenzeit aufgetreten. So erklärt sich der Unterschied.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Eine Nachfrage noch?

**Herr Gehrmann:** Ja, ganz kurz. – Das bedeutet, bei der finalen Analyse waren dann aber die 120 Wochen noch nicht um? Oder heißt das nur, dass die Daten für die 120 Wochen noch nicht erfasst gewesen sind?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Kempkens.

**Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag):** Ich glaube, der Punkt ist, dass alle Patienten, die die Studie formal beendeten – bis Woche 120, also fast 2,3 Jahre, also auch die Daten zur Heilung –, in diesem finalen CSR Eingang gefunden haben. Es gab dann zuletzt noch ein Addendum zum finalen CSR, das maßgeblich aufgrund des Roll-over-Patienten stattgefunden hat. Im Zuge dessen haben wir alle Daten, die zur Langzeitbeobachtung des Gesamtüberlebens verfügbar waren, aufgenommen. In einer Fußzeile haben wir sogar noch einen Placebo-Patienten, der tot war – also der vierte Todesfall – mit aufgenommen, weil der in der Zeit berichtet wurde. Im Endeffekt finden Sie im finalen Addendum zum CSR die zwei Stränge, also diesen einen Roll-over-Patienten, den Sie dort gesehen haben, und dort haben wir auch alle Daten bezüglich der Sicherheit usw. für diesen einen Patienten mit aufgenommen. Aber das Addendum war nicht Bestandteil für alle anderen Patienten, nur für die Patienten, die die Studie frühzeitig abgebrochen haben und deren Gesamtüberleben noch dokumentiert wurde. Das macht das Ganze aus. Mit der EMA war es abgesprochen, dass wir die Daten alle nachreichen. Wir haben sogar die Fachinformation mit dem ersten gesamten Bericht abgegeben und im Verlauf in der Aktualisierung die Fachinfo mit den ergänzenden Todesfällen eingereicht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Es gibt keine weiteren Fragen. Herr Dr. Sindern, Sie haben Gelegenheit, wenn Sie wollen, noch einmal zusammenzufassen.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. Das mache ich gerne. – Ich denke, zwei Dinge sind wichtig, über die wir heute gesprochen haben. Das eine ist, die Heilung zu erreichen, und das andere ist, die Erregerfreiheit zu erreichen, damit die Isolation beendet werden kann. Über die Bedeutung der Isolation wurde ausführlich gesprochen. Ich möchte aber noch einmal hervorheben, dass wir mit der Operationalisierung der Endpunkte in der Studie eine sehr robuste Evidenz vorgelegt haben, weil der Nachweis der einzelnen Auswurfprobe sehr empfindlich ist und über die zweimalige Freiheit von Erregern im Auswurf ein sehr sensibles Maß für die Erregerfreiheit vorliegt.

Die Mortalität hat eine große Rolle gespielt. Ich glaube, dass es wichtig ist, zu betonen, dass nach der Einzelfallprüfung davon auszugehen ist, dass es sich um eine zufällige Imbalance handelt. Ich glaube, das hat die EMA auch so dargestellt. Ich möchte noch die Eingangsfrage aufgreifen. Sie haben gefragt, wann mit dem Ende der vergleichenden Studie zu rechnen ist. Insgesamt gehe ich davon aus, dass wir mit Bedaquilin eher einen Mortalitätsvorteil zeigen sollten. Zumindest die Analyse, die wir aus der retrospektiven Analyse einer sehr großen Zahl von Patienten in Südafrika im Dossier hatten, widerspricht der Annahme, dass eine erhöhte Mortalität vorliegt. Diese Phase-III-Studie, eine große vergleichende Studie – Es handelt sich um eine Plattformstudie. Die Finalanalyse wird für das IV. Quartal 2023 erwartet. Ich hoffe, dass wir dann diese Zweifel hier gegebenenfalls ausräumen können. – Damit bedanke ich mich.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ich darf mich ganz herzlich bei Ihnen für die hochinteressante Anhörung bedanken und schließe sie hiermit. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:22 Uhr