

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Bedaquilin

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Juni 2020
von 16:04 Uhr bis 17:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Franz
Herr Dr. Kudernatsch
Frau Dr. Perings
Herr Dr. Sindern

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

Frau Dr. Dach
Frau Rettelbach

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Herr Dr. Rauchensteiner

Angemeldete Teilnehmerinnen der **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)**:

Frau Dr. Brinkmann
Frau Prof. Dr. Hartmann

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 16:04 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, zunächst einmal Entschuldigung für die einstündige Verspätung. Wir mussten gerade noch etwas umfanglicher mit der Multiplen Sklerose kämpfen; da gab es eine ganze Reihe von Fragestellungen. Deshalb sind wir jetzt mit einer einstündigen Verspätung unterwegs.

Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren Bedaquilin, ein Orphan zur Behandlung der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose bei Jugendlichen von 12 bis unter 18 Jahren. Als Basis der heutigen mündlichen Anhörung haben wir die Dossierbewertung des FB Med des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Mai, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag Stellung genommen hat, außerdem von den Fachgesellschaften die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, die Firmen Pfizer Pharma, MSD Sharp & Dohme sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße Sie alle ganz herzlich und muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Franz, Herr Dr. Kudernatsch, Frau Dr. Perings und Herr Dr. Sindern anwesend sein – jawohl –, von der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie Frau Dr. Brinkmann. – Da mache ich mal ein Fragezeichen. Dann Frau Professor Dr. Hartmann? – Sieht sie jemand? – Frau Hartmann ist nicht drin. Wer ist denn dieser Call-in-Benutzer 3? Den müsste man vielleicht mal feststellen. Dann müssten Frau Dach und Frau Rettelbach von MSD da sein – Sie sind der Call-in-Benutzer 3. Außerdem ist Herr Dr. Rauchensteiner von Pfizer anwesend und für den vfa immer noch Herr Dr. Rasch. – Sie merken, die Qualität des Tons wird nicht besser. Jetzt versuchen wir es noch einmal bei der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie: Frau Professor Hartmann? – Frau Dr. Brinkmann? – Sie ist auch nicht da. Es ist natürlich doof, wenn die beiden fehlen; aber gut.

Dann würde ich zunächst einmal dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht einführend das Wesentliche zu der Dossierbewertung zu sagen. Vielleicht gewinnen wir dann auf dem Weg dahin die beiden Vertreterinnen der Fachgesellschaft, und ansonsten würden wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde machen, wobei uns dann eben die Praktiker fehlen würden. – Wer macht das für Janssen, Herr Sindern oder ein anderer? – Herr Dr. Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich stelle Ihnen zunächst noch einmal die Kolleginnen und Kollegen vor, die Sie zum Teil schon aus dem Verfahren zu Bedaquilin bei Erwachsenen im letzten Jahr kennen. Wieder dabei ist Frau Dr. Perings; sie ist Medizinerin und auch heute für die medizinischen Fragen zuständig. Auch Frau Franz kennen Sie bereits aus dem letzten Jahr. Frau Sarah Franz ist zusammen mit Herrn Dr. Robert Kudernatsch – er ist neu in unserem Team – zuständig für das Dossier und Ihre Fragen dazu. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite bei Janssen die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung, zu der wir alle gehören.

Das aus unserer Sicht heute wichtigste Thema ist die Frage, ob ein Zusatznutzen im neuen Indikationsgebiet aus der Evidenz im bestehenden Anwendungsgebiet übertragen werden kann. In der neuen Indikation befinden sich die Jugendlichen in der gleichen Situation wie die Erwachsenen: Es besteht bereits Resistenz gegen die Erstlinienmedikamente, und die Verfügbarkeit weiterer wirksamer Therapien für die Zusammenstellung eines wirksamen Regimes ist stark eingeschränkt. Das Therapieziel ist immer die Heilung, wobei bei den Kindern auch ungestörtes Wachstum und eine normale Entwicklung berücksichtigt werden müssen.

Auch wenn es Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern gibt, so ist das Erkrankungsbild im Kern das gleiche. Das liegt zuvorderst an dem identischen Erreger, dem *Mycobacterium tuberculosis*. Über das Bronchialsystem können Keime mit der Atemluft wieder übertragen werden. Die Erregerfreiheit ist daher das erste hochrelevante Therapieziel in der Behandlung der MDR-TB, das der Heilung vorausgeht. Von einem erregerfreien Infizierten geht keine Gefahr der Ansteckung der Umgebung aus, und am Ende beruht auch die Heilung darauf, dass über einen langen Zeitraum keine Erreger nachgewiesen werden können. In der vergleichenden Studie bei den Erwachsenen wurde eine durchgehende Erregerfreiheit von Woche 24 bis zu Woche 120 unter Bedaquilin zweieinhalbmal häufiger erreicht als im Vergleichsarm.

Auf diesem Endpunkt, der Erregerfreiheit bei Woche 24, und anderen erregerstatusbezogenen Endpunkten beruht im Wesentlichen der von uns im Dossier vorgenommene Evidenztransfer. Bis zu Woche 24 sind sowohl die direkt vergleichende Studie bei den Erwachsenen als auch die Studie bei den Jugendlichen in vielen relevanten Details gleich. Das gilt für die Laufzeit, die Zeitpunkte der Erhebung und auch die Operationalisierung der erregerstatusbezogenen Endpunkte. Die Ergebnisse zu Woche 24 sind in beiden Studien gleichgerichtet und numerisch fast identisch: In der Studie bei Jugendlichen erreichten 75 Prozent der auswertbaren Patienten die bestätigte Erregerfreiheit, und kein Patient erlitt einen Rückfall. Bei den Erwachsenen erreichten 74,7 Prozent im Bedaquilin-Arm eine bestätigte Erregerfreiheit, und ein Rückfall konnte beobachtet werden. Weil ein klarer Zusammenhang bzw. eine Überschneidung zwischen der Erregerfreiheit und der Heilung besteht, kann aus unserer Sicht die Evidenz aus der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet bei den Erwachsenen auf die Nutzenbewertung bei Jugendlichen übertragen werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Sindern. – Ich höre jetzt, dass Frau Dr. Brinkmann da ist. – Ist das richtig, Frau Brinkmann?

Frau Dr. Brinkmann (GPP): Ja, das ist richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich die erste Frage an Sie. Wir haben es hier im Wesentlichen mit der Frage zu tun, ob ein Evidenztransfer möglich ist. Herr Sindern hat gerade dargestellt, wieso dieser Evidenztransfer aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers sachgerecht ist. Wie sehen Sie als GPP dies? Sind das Krankheitsbild und der Verlauf bei Jugendlichen als vergleichbar mit denen von Erwachsenen anzusehen?

Zweite Frage: Wodurch wird der mikrobielle, molekulare Nachweis von MDR-TB bei Jugendlichen, also bei Personen im Alter zwischen zwölf und 18 Jahren, erschwert? Ab welchem Alter ist ein zuverlässiger Nachweis möglich? Auch darüber ist ja gestritten worden.

Dritter Punkt: In der hier zugrundeliegenden Studie C211 hatte ein Drittel der Jugendlichen keinen mikrobiellen Nachweis der MDR-TB. Wie häufig werden Jugendliche ohne einen solchen Nachweis im deutschen Versorgungskontext auf eine MDR-TB behandelt? Es sind also drei Fragen von praktischer Relevanz, die wir seitens des G-BA gerne beantwortet hätten.

Frau Dr. Brinkmann (GPP): Ich versuche die Reihenfolge einzuhalten; ich habe versucht, mitzuschreiben. – Die Vergleichbarkeit des Krankheitsbildes zwischen Jugendlichen und Erwachsenen ist nicht zu 100 Prozent gegeben, und sie ist natürlich auch ein bisschen alters- und entwicklungsabhängig. In der Altersgruppe zwischen 12 und 18 Jahren sind die Zwölfjährigen manchmal noch näher an den Kindern, die 16- bis 18-Jährigen sicherlich relativ nahe an den Erwachsenen. Man muss sagen, dass die Infektion der Lunge durch *Mycobacterium tuberculosis* natürlich bei allen ähnlich abläuft, sodass sich überall pulmonale Veränderungen als häufigste Manifestation zeigen und auch der Erreger, wenn es zu einer

entsprechenden Erregerlast kommt, dann im Sputum nachgewiesen werden kann und sich die klinischen Bilder mit einer Pneumonie mit vielleicht auch miliaren Infiltraten, aber auch mit einer Kavernenbildung gleichen können, aber nicht unbedingt müssen. Das heißt, der Verlauf ist ähnlich. Er ist nicht zu 100 Prozent vergleichbar, aber er ist doch so ähnlich, dass man meines Erachtens eine Wirksamkeit eines Medikamentes schon auch in gewissem Maße davon ableiten kann.

Zur zweiten Frage. Der mikrobielle Nachweis ist bei Kindern schwieriger als bei Erwachsenen, weil sie häufiger eine paucibacilläre Erkrankung haben, weil sie häufiger einfach eine geringere Erregerlast und noch dazu auch erst mit zunehmendem Alter einen effektiven Hustenstoß entwickeln können, um auch im Sputum tatsächlich eine suffiziente Anzahl Bakterien auszuhusten, mit der sich *Mycobacterium tuberculosis* da nachweisen lässt. Das heißt, meines Erachtens gibt es je nach Alter und auch nach Ausbildung – ist es eher eine kavernöse Tuberkulose, wobei viele Erreger in der Kaverne sein können, ist es eher ein miliares Bild – keine feste Grenze, sodass man sagen könnte, ab einem bestimmten Alter ist der mikrobielle Nachweis jetzt 100-prozentig verlässlich oder ganz vergleichbar zu Erwachsenen. Auch bei Erwachsenen gibt es durchaus eine Variation, wie eine Tuberkuloseerkrankung der Lunge ablaufen kann.

Allerdings kann man durchaus sagen, dass, je älter die Jugendlichen sind, desto eher der Nachweis wie bei den Erwachsenen auch vergleichbar ist. Dass wir einen Anteil von Patienten haben, bei denen wir *Mycobacterium tuberculosis* nicht nachweisen können, das kennen wir sehr gut. Ein Drittel ist tatsächlich eine sehr gute Zahl derer ohne mikrobiellen Nachweis. Wir sehen in der Kinder- und Jugendmedizin häufig mehr als die Hälfte, die wir aufgrund der Exposition zu einer MDR-Tuberkulose oder des Nichtansprechens auf die Standardtherapie dann auch als MDR-Tuberkulosepatienten behandeln müssen, ohne dass wir je aus diesen Patienten selbst den Nachweis bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Brinkmann. – Also, insbesondere wichtig bei der zweiten Frage: Es gibt auch Erwachsene, die diese Hustenschübe nicht produzieren oder sie nicht produzieren können. Das heißt, man kann nicht sagen, ab 16,275 Jahren ist ein zuverlässiger Nachweis möglich, sondern das ist diffus. Das eine Drittel, das wir hier eben auch gesehen haben, sehen Sie als relativ belastbar an. Das ist das, was ich für mich mitnehme.

Frau Dr. Brinkmann (GPP): Das ist eine gute Quote, ja.

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

Herr Kulig: Unsere erste Frage bezieht sich auch noch einmal auf den Evidenztransfer; danach werde ich noch für eine andere Frage an meine Kollegin Frau Rissling überleiten. Für diesen Transfer ist es sehr wichtig, dass die Studienpopulationen vergleichbar sind. Die Evidenz aus dem RCT mit Erwachsenen soll ja auf die Jugendlichen übertragen werden. Wir sehen da zum Beispiel Unterschiede und Unsicherheiten bei den respiratorischen Symptomen der Jugendlichen zu Studienbeginn und auch dem Ausmaß der Kavernen, zum Beispiel zu 80 Prozent keine Kavernen bei den Jugendlichen, während dies nur bei 20 Prozent der Erwachsenen der Fall war. Ebenso bleibt für uns unklar, wie die respiratorischen Symptome erhoben wurden, ob zum Beispiel die Klassifizierung mit MedDRA angewandt wurde oder wie das erfolgte. Von daher sind dies Beispiele, bei denen wir nicht einschätzen können, ob wirklich die Studienpopulation dieser beiden Studien im Sinne des Evidenztransfers vergleichbar sind.

Deswegen ist jetzt die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, aber auch an die Experten, soweit sie jetzt hier sind und antworten können: Als wie relevant schätzen Sie diese Unterschiede ein? Wie relevant sind diese Faktoren, und gibt es andere Krankheitsfaktoren, die bei dieser Betrachtung des Evidenztransfers und der Vergleichbarkeit wichtig sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulig. – Wir beginnen mit dem pU und machen dann weiter mit den Praktikern. Wer macht das für den pU? – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich fange mal an. – Frau Perings wollte antworten. Sie hat auch ein X gemacht; ich weiß nicht, ob Sie das sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sie kann gerne antworten. Dann soll sie sich melden. Das X sehe ich nicht, aber ist mir egal. – Bitte, Frau Perings. – Sitzt sie bei Ihnen im Raum, oder wo ist sie, Herr Sindern? – Ja, jetzt geht's. Jetzt läuft der Ton über Herrn Sindern. – Frau Perings, bitte probieren Sie es noch mal.

(Frau Dr. Brinkmann [GPP]: Soll ich etwas sagen?)

– Wir sprechen jetzt mit Frau Brinkmann. Überbrücken Sie die Zeit, bis der pharmazeutische Unternehmer die Telefonleitung stehen hat.

Frau Dr. Brinkmann (GPP): Ich muss tatsächlich leider etwas vorzeitig verschwinden, weil ich nicht absehen konnte, wie lange das dauert. – Aus klinischer Sicht sind die respiratorischen Symptome sehr variabel. Ich glaube nicht, dass man aus der kleinen Zahl an Jugendlichen, die hier untersucht wurde, ableiten kann, dass sich diese Gruppen maßgeblich unterscheiden. Auch dort ist die Variabilität der Symptome bei Erwachsenen und bei Jugendlichen sehr breit. Aus dieser Symptomatik kann man wohl nicht auf die Ausprägung der Tuberkulose schließen. Das kann man auch für Scores nicht verwenden. Wie ausgeprägt Symptome wie Husten usw. sind, sagt nicht nur etwas darüber aus, wie schwer die Erkrankung verläuft oder wie ausgeprägt das Bild sein muss. Das gilt genauso für die Größe der Kavernen. Kleinere Kavernen haben vielleicht eher weniger Erreger, größere Kavernen haben mehr Erreger. Aber es ist auch eine etwas künstliche Unterteilung, zu sagen, Kavernen von weniger als 2 Zentimetern seien vielleicht nicht so relevant wie diejenigen, die zweieinhalb Zentimeter groß sind. Im Alltag ist das nur einer von äußerst vielen Faktoren, die uns helfen, die Ausprägung des Krankheitsbildes ein bisschen abzuschätzen, aber sicherlich keiner, der über die Vergleichbarkeit der prinzipiellen Wirkung eines Medikamentes entscheiden sollte. Das sind Beobachtungen, die mit dazugehören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Brinkmann. – Jetzt schauen wir mal, ob Herr Sindern sprechfähig ist. – Frau Perings, man hört Sie nur über Herrn Sindern. Man versteht Sie nicht, man hört Sie nur über Herrn Sindern. Vielleicht wäre es doch einfach möglich, wenn Sie sich im gleichen Raum befinden, dass Sie den Platz mit Herrn Sindern tauschen. – Einfach mal flott; das geht ohne Laptop, das hat man alles im Kopf.

Frau Dr. Perings (Janssen-Cilag): Ich sitze jetzt am Platz von Herrn Dr. Sindern und hoffe, dass Sie mich jetzt verstehen. – Ich möchte eigentlich nur noch einmal die Aussage zu der Kavernengröße untermauern. Wir haben natürlich eine Variabilität, und es mag den Eindruck erwecken, dass die C208 und die C211 hinsichtlich dieser Patientencharakteristika nicht vergleichbar sind. Dennoch muss man sagen, dass diese Variabilität, wie Frau Dr. Brinkmann schon ausführte, auch bei den Erwachsenen durchaus möglich ist und daher unseres Erachtens einem Evidenztransfer nichts im Wege steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. So hat man Sie wunderbar verstanden. Entschuldigung, wenn ich jetzt in die betriebliche Organisation von Janssen-Cilag eingegriffen habe, aber es hat geholfen, weil wir so etwas verstanden haben. – Herr Kulig, bitte schön.

Herr Kulig: Frau Rissling wollte die nächsten zwei Fragen stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Rissling und dann Herr Kudernatsch.

Frau Rissling: Ich habe noch eine oder zwei Fragen, eigentlich zu der vorhergehenden Frage, nämlich zum mikrobiellen Nachweis, aber konkret auf Studienebene. Es war nämlich so, dass sowohl bei Patienten mit wahrscheinlicher MDR-TB als auch bei drei Patienten mit einer bestätigten MDR-TB kein Erregernachweis möglich war, und alle Patienten waren auch vortherapiert. Meine Frage ist: Inwieweit könnte denn eine Vorbehandlung ebenfalls einen Einfluss darauf haben?

Die andere Frage ist, insbesondere bei den Patienten, die durchgehend in der Studie auswertbare Proben hatten: Waren das konsistente Ergebnisse, also beispielsweise konsistent positive Erregernachweise bis zur Kulturkonversion oder bis zum Ende des Erhebungszeitraums, oder gab es da eine Variabilität, beispielsweise Visite 1 positiv, Visite 2 negativ und Visite 3 dann wieder positiv?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? Wieder Frau Dr. Perings, oder macht das Herr Kudernatsch? – Herr Kudernatsch, bitte.

Herr Dr. Kudernatsch (Janssen-Cilag): Zur ersten Frage: Wir schätzen das Risiko für Verzerrung durch die Vorbehandlung als gering an. Die Möglichkeit einer Vorbehandlung war für diese vulnerable Patientenpopulation im Protokoll ausdrücklich vorgesehen. Bis zu acht Wochen Vorbehandlung stellen keine vollständige Therapie für diesen hochresistenten Erreger dar und sollten sich daher auch nicht wesentlich auf die Ergebnisse der Studie auswirken. Für die EMA waren die Vorbehandlungen kein Grund, den Evidenztransfer infrage zu stellen.

Bezüglich der zweiten Frage zur Konsistenz: Wenn die Patienten dann negative Sputumproben hatten, also erregerefrei geworden sind, so sind sie das auch geblieben. Im Einzelfall gab es zwischendurch vielleicht eine kontaminierte Probe, aber es war kein Hin und Her.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kudernatsch. – Hat das Ihre Frage jetzt beantwortet? Aus meiner Sicht nicht ganz. – FB Med? Wer möchte? – Frau Rissling, bitte.

Frau Rissling: Also konkret dann doch kurz noch einmal zu dem Erregernachweis, also zur Variabilität. Dazu konnten wir noch keine Daten finden. Das heißt: Wie sah das denn hier mit den Patienten aus, bei denen durchgehend in der Studie kein Erregernachweis möglich war? Haben Sie bei diesen Patienten trotzdem in jeder Visite versucht, Erregernachweis in irgendeiner Art und Weise herzustellen, oder gab es da auch Unterschiede?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Kudernatsch wieder? – Bitte, Herr Kudernatsch. Ich sehe jetzt nichts mehr, ich bin hier ein bisschen blind geschaltet. Deshalb müssen Sie mir jetzt helfen. – Herr Kudernatsch, dann Herr Sindern.

Frau Dr. Perings (Janssen-Cilag): Ich möchte noch einmal ganz kurz auf die Unterschiede der wahrscheinlichen und der bestätigten Tuberkulose eingehen. Hier herrschen vielleicht durchaus große Missverständnisse.

Der einzige Unterschied zwischen diesen beiden Formen ist derjenige, dass wir hier keinen Erregernachweis bei der wahrscheinlichen Tuberkulose bekommen und dennoch beide Formen als eine Krankheitsentität nachzuweisen sind. Der einzige Unterschied ist, dass wir hier stellvertretend für den nicht vorhandenen Erregernachweis den positiven Indexpatienten haben, auf dessen Resistenzmuster dann natürlich auch die Therapieeinleitung erfolgt. Also, der positive Indexpatient oder der Indexfall ist in der Regel derjenige, der die MDR-TB auf den jugendlichen Patienten, den wir hier in der C211 beobachtet

und untersucht haben, übertragen hat, und dessen Resistenzmuster ist zu Beginn der Therapie maßgeblich für die Einleitung der Therapie. Zu allen Visiten sind selbstverständlich sowohl die Patienten mit der wahrscheinlichen Art als auch mit der bestätigten MDR-TB untersucht worden, bis zum Ende der 24. Woche.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Perings. – Jetzt noch mal FB Med, okay?

Herr Kulig: Für uns hat diese Bewertung schon mal einen relevanten Unterschied gemacht, ob ich den Erreger nachweisen kann oder nicht; Sie sagten, es seien eigentlich vernachlässigbare Unterschiede. Deswegen hatten wir noch einmal die Frage an die Experten, ob ein Erregernachweis durch Vortherapie oder irgendwie kaschiert sein könnte. Es ist schon die Frage – daran machen sich ja auch Endpunkte fest –, wie validiert und reliabel solche Erreger dann auch nachweisbar sind, ob es dann einen Unterschied zwischen einer wahrscheinlichen Infektion, bei der ich den Erreger gerade nicht nachweisen kann, oder einer bestätigten Infektion begründet. Also, das hatten wir schon noch als etwas unsicher gesehen und konnten es nicht so gut einschätzen. Deswegen war auch an Sie und an die Experten die Frage diesbezüglich, wie oft so etwas variieren kann und welche Rolle dieser Erregernachweis spielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich mal in die Runde. Ist Frau Dr. Brinkmann noch da? Sie musste ja früher weg. – Ach so, jetzt ist Frau Hartmann da.

Frau Dr. Brinkmann (GPP): Ich bin auch noch da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte denn von Ihnen beiden? – Frau Brinkmann und dann Frau Hartmann.

Frau Dr. Brinkmann (GPP): Es ging noch einmal um die Frage des fehlenden Erregernachweises. Das kennen wir tatsächlich aus der Praxis sehr gut. Es ist für uns eher die Regel als die Ausnahme, muss man sagen, dass wir Patienten sehen, die entweder schon mit einem Medikament anbehandelt sind – das war ja auch die eine Frage –, das zumindest so wirksam ist, dass es die Vermehrungsfähigkeit der häufig ja nicht riesigen Bakterienpopulation so weit eindämmt, dass der Erreger nicht mehr nachweisbar ist, aber nicht ausreicht im Regime, um wirklich eine Heilung herbeizuführen. Das andere ist, dass auch fehlende Erregernachweise eher in mehr als der Hälfte der Fälle für uns alltägliche Praxis sind und wir dann eben den Indexpatienten als Referenz nehmen müssen, um die Zusammenstellung der antibiotischen Therapie entsprechend zu steuern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Brinkmann. – Frau Hartmann noch Ergänzungen, sonst Frau Perings. – Zuerst aber Frau Professor Hartmann.

Frau Prof. Dr. Hartmann (GPP): Ich möchte jetzt nur noch einmal Folgendes kurz unterstreichen: Wichtig ist zu verstehen, dass die Falldefinitionen der Diagnose einer Tuberkulose nicht von dem Erregernachweis abhängt. Wir sprechen zwar hier von einer wahrscheinlichen Diagnose, aber letztendlich ist die Diagnose im Sinne der Falldefinition in dem Moment gestellt, da ich eine Therapie starte. Dass das noch einmal verstanden wird ist ganz wichtig. Sie haben recht, natürlich ist es auch ein Endpunkt, ob die Erregerlast sinkt, wenn ich einen Erreger nachweise; aber gerade im Kindesalter ist die Diagnose der Tuberkulose häufig ohne den Erregernachweis zu stellen. Das ist ein ganz wichtiger Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Hartmann. Darüber hatten wir eben auch schon länger diskutiert, als Sie noch nicht drin waren. Vielleicht hat der FB Med dazu gleich auch

noch einmal einen Punkt zum Aufsetzen. – Jetzt Frau Perings; Frau Perings, die auf dem Platz von Herrn Sindern sitzt.

Frau Dr. Perings (Janssen-Cilag): Ich hoffe, dass Sie mich jetzt hören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir hören Sie. Ich sehe Sie auch: Frau Perings, die jetzt mit „Dr. Jörn Sindern“ unterschrieben ist, und Herrn Sindern, der mit „Dr. Perings“ bezeichnet ist, sehe ich. – Bitte schön, Frau Dr. Perings.

Frau Dr. Perings (Janssen-Cilag): Wir kommen schon klar. – Ich weise darauf hin, dass auch in der Fachinformation diesbezüglich keine Unterscheidung gemacht wird, weil es klar ist, dass die Diagnosestellung hier die Therapieeinleitung bedingt und da keine Trennung zwischen wahrscheinlicher und bestätigter MDR-TB gemacht wird.

Was ich aber recht interessant finde und an dieser Stelle nochmals anbringen möchte, ist die Meldepflicht an das Robert-Koch-Institut. Vielleicht denkt der eine oder andere: Ach ja, der Verdacht auf die MDR-TB, das ist etwas Anderes. Aber das ist zum Beispiel gar nicht meldepflichtig, während jedoch die Meldepflicht an das Robert-Koch-Institut dann gegeben ist, wenn die Diagnose gestellt ist und wenn konsequent natürlich die Therapie eingeleitet wird. Um dieses Missverständnis zu vermeiden, eine wahrscheinliche MDR-TB sei gar keine so richtige MDR-TB und entspreche in der Symptomausprägung, dem Schweregrad und dergleichen auch gar nicht der bestätigten MDR-TB, wollte ich das nur noch einmal seitens des pharmazeutischen Unternehmers anbringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Sie sagen also, die Meldepflicht an das Robert-Koch-Institut entsteht auch ohne mikrobiellen oder ohne molekularen Nachweis aufgrund einer wie auch immer gearteten Diagnosestellung, so wie es eben auch Frau Professor Hartmann beschrieben hat, und der mikrobielle Nachweis – das haben wir ja eben diskutiert – ist in manchen Fällen nicht möglich. – Frau Rissling dazu direkt, dann Frau Franz und Frau Bickel als Fragesteller.

Frau Rissling: Ich habe trotzdem ganz kurz noch eine Frage wegen der Patienten mit der bestätigten MDR-TB während der Studie bis Woche 24. Was meinen Sie, was war denn die Ursache, dass bei drei Patienten dann doch keine auswertbaren Proben für den Erregernachweis während des Studienverlaufs zustande kamen? Es sind ja insgesamt nur 15 Patienten, und drei Patienten sind dann schon ein größerer Anteil in der Studie.

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

Frau Dr. Perings (Janssen-Cilag): Ich gebe auch gleich weiter an Frau Franz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt ist keiner mehr da.

Frau Dr. Perings (Janssen-Cilag): Ich möchte an dieser Stelle noch einmal sagen, wie schon von Frau Professor Hartmann und Frau Dr. Brinkmann ausgeführt wurde, dass es aufgrund dieser paucibacillären Form eben schwierig ist, auch unter der Therapie gegebenenfalls einen mikrobiologischen Nachweis zu erbringen, und das war eben auch hier gegeben. Es tut uns sehr leid, dass es eben nicht so ist, aber das ist einfach mit durch die Grunderkrankung bedingt. – Ich gebe weiter an meine Kollegin, Frau Franz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Franz, bitte.

Frau Franz (Janssen-Cilag): Ich will noch einmal auf die Frage bezüglich der Studienpopulation und darauf eingehen, warum wir drei Patienten hatten, die nicht MGIT-auswertbar waren. Insgesamt lässt sich festhalten: Wir hatten 15 Patienten in die Kohorte I eingeschlossen. Davon hatten elf eine bestätigte MDR-TB. Von ihnen waren acht MGIT-auswertbar; das heißt, sie hatten zu Baseline keinen negativen Erregernachweis. Die drei Patienten von den elf, die nicht MGIT-auswertbar waren, waren eben zu Baseline schon erregernegativ geworden. Darüber, warum das so gewesen ist, geben die Daten keine konkrete Auskunft. Es war aber im Protokoll so präspezifiziert, dass die Patienten bis zu acht Wochen vor Baseline mit einer MDR-TB-Therapie antherapiert werden durften. Von daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieses Antherapieren zu dem negativen Erregernachweis oder zu der negativen Kultur zu Baseline geführt hat. In die Auswertung der erregersstatusbezogenen Endpunkte sind aber schlussendlich nur die acht Patienten einbezogen worden, die zu Baseline tatsächlich einen Erregernachweis aufwiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling, reicht das?

Frau Rissling: Noch einmal ganz kurz; das war meine erste Frage dazu. Also kann eine Vorbehandlung dann doch einen Einfluss haben? Die Vorbehandlung, die ja zu Studienbeginn vorlag, kann also einen Einfluss gehabt haben, möglicherweise auch auf den weiteren Studienverlauf, vielleicht auch auf andere Endpunkte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Franz oder vielleicht Frau Hartmann oder wer auch immer. Ich hatte das eben, als Sie das erste Mal gefragt haben, eher so verstanden bzw. war es bei mir so angekommen, dass unabhängig von der Vorbehandlung eben bestimmte Faktoren dazu führen, dass wir hier diesen Nachweis nicht kriegen. Das hat sich jetzt so ein bisschen relativiert angehört. – Das scheint ja auch Ihr Unbehagen zu sein, Frau Rissling, weil das ja eben eher kategorisch beantwortet wurde. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Professor Hartmann vielleicht oder Frau Brinkmann oder Frau Franz? – Frau Franz, bitte.

Frau Franz (Janssen-Cilag): Ich möchte nur auf das eingehen, was Sie gerade bezüglich dessen gesagt haben, dass diese Faktoren keinen Einfluss darauf haben, ob man Erreger nachweisen kann oder nicht. Also, in der Studie war es so, dass die Patienten, die als wahrscheinliche MDR-TB-Fälle klassifiziert worden sind, auch keinen Erregernachweis aufgewiesen haben, auch im weiteren Studienverlauf nicht. Also, sie sind dann in ihrer Klassifikation einer wahrscheinlichen MDR-TB geblieben.

Bei den bestätigten MDR-TB-Fällen war es so – das war auch im Protokoll so präspezifiziert –, dass der Erregernachweis bis zu sechs Monate vor Screening hätte erbracht werden können. Zu Baseline lag dann eben bei dreien von diesen elf kein positiver Erregernachweis mehr vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling, zufrieden oder nicht?

Frau Rissling: Ich habe zunächst keine weiteren Fragen dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Dann habe ich Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wie kann ich denn erkennen, ob ein Patient, also ein Jugendlicher, geheilt ist, wenn man letztendlich über die Erregerfreiheit nicht solche Aussagen treffen kann wie bei Erwachsenen, wenn ich das richtig verstanden habe? Oder bezog es sich nur auf Kinder, dass man die Erreger nicht immer nachweisen kann? Nehmen wir an, ich habe eine Erregerfreiheit nachgewiesen. Kann ich dann wirklich irgendwann sagen, der Patient ist geheilt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Frau Hartmann und Frau Brinkmann oder Frau Brinkmann. Wer möchte? – Frau Hartmann, bitte.

Frau Prof. Dr. Hartmann (GPP): Das Faktum der Erregerfreiheit oder das, was wir als Sputumkonversion bezeichnen, also dass der Erreger zunächst nachweisbar ist, dann im Verlauf der Behandlung aber nicht mehr, ist nicht allein das Kriterium für die Heilung, sondern für die Heilung spielen ganz andere Dinge eine Rolle, natürlich auch die Symptome, die der Patient außerhalb des produktiven Hustens hat, also Fieber usw., Wohlbefinden. Bei den Kindern ist es häufig so, dass praktisch die Entwicklungsstörung, die durch die Tuberkulose verursacht ist, wieder aufgehoben wird, also dass sie wieder an Gewicht zunehmen usw. Vor allen Dingen spielt der radiologische Befund eine entscheidende Rolle. Man kann immer noch in der Lunge Läsionen der Tuberkulose radiologisch nachweisen, wenn die Erregerfreiheit längst eingetreten ist. Natürlich wollen wir auch radiologisch eine Restauration des Lungengewebes sehen, um uns letztendlich darüber verständigen zu können, dass Heilung bei den Patienten eingetreten ist. Es ist also eine Vielzahl von Kriterien, die letztendlich dazu führen, dass man eine Therapie dann einstellt und sagt: Jetzt gilt dieser Patient als geheilt. Insbesondere bei der MDR-TB gibt es auch keine konkreten Zeitvorgaben für die Therapiedauer, sondern es kann an ganz unterschiedlichen Zeitpunkten eintreten, wann all diese Kriterien, die Heilung definieren, letztendlich erfüllt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Hartmann. – Direkte Nachfrage von Frau Bickel dazu.

Frau Bickel: Unterscheidet sich das denn zwischen Erwachsenen und Jugendlichen? Ich frage danach, weil wir ja schon einmal das Verfahren zu Bedaquilin für Erwachsene durchgeführt haben, und da haben wir den Zusatznutzen auf dem Endpunkt Heilung begründet; Heilung waren drei aufeinanderfolgende negative Sputumabstriche. Jetzt verwundert mich ein bisschen, was Sie sagen, dass letztendlich auch die Symptome da eine Rolle spielen. Also: Gilt das nur für Jugendliche und Kinder oder auch für Erwachsene?

Frau Prof. Dr. Hartmann (GPP): Das gilt auch so für Erwachsene. Heilung ist nicht alleine durch die Sputumkonversion definiert; das sei nur noch mal wiederholt. Ich bin in der Anhörung für die Erwachsenen auch dabei gewesen, und da war es ein großer Punkt, über den wir lange gesprochen haben, dass insbesondere diese sehr viel schnellere Sputumkonversion, die in den Studien bei den Erwachsenen durch Bedaquilin erfolgt ist, natürlich maßgeblich auch zur Lebensqualität der Patienten beiträgt, denn solange Sie noch Erreger im Sputum nachweisen können, hat der Patient ja definitionsgemäß eine offene Tuberkulose. Das heißt, der Patient muss strikt isoliert werden, um nicht andere Personen anzustecken. Diese Isolationszeiten sind insbesondere bei der MDR-Tuberkulose bei den Erwachsenen sehr, sehr lang. Da hat das Bedaquilin einen Zusatznutzen auch dadurch, dass eben diese schnelle Sputumkonversion dazu führt, dass die Patienten eine deutlich bessere Lebensqualität und eine deutlich kürzere Therapiezeit haben. Denn je schneller sie eine Sputumkonversion haben, desto besser ist auch in der Regel danach der Verlauf, sodass eben die anderen Kriterien wie das vollständige Einschmelzen der Kavernen und die Restauration des Lungengewebes tatsächlich besser oder schneller eintreten, je schneller Sie auch eine Sputumkonversion herbeiführen. – Ich hoffe, dass ich mich verständlich ausgedrückt habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Hartmann. – Frau Bickel, noch mal.

Frau Bickel: Nein, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das widerspricht ein bisschen dem, was wir bei den Erwachsenen gesagt haben.

Frau Bickel: Ich habe es jetzt gerade parallel nachgeguckt, und da haben wir fünfmal negative Nachweise im Sputum als beträchtlich bezeichnet, ohne dass sich da – ich gucke auch gerade noch mal – auch die Morbidität geändert haben müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Deshalb bin ich jetzt auch ein bisschen durcheinander; aber gut. – Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Das geht uns ein bisschen ähnlich; deswegen auch im Anschluss noch eine Folgefrage. Symptome und Lebensqualität, die Sie eben erwähnt haben, wurden in der Studie leider nicht erhoben, aber es wurde eine Tuberkulosesymptomatik durch den Prüfarzt erhoben. Allerdings konnten wir das leider auch nicht verwenden, weil die Operationalisierung nicht klar war. Welche Kriterien lagen der genauen Einteilung zugrunde, also abgeklungen, teilweise abgeklungen, nicht abgeklungen? Das konnten wir nicht nachvollziehen. Daher fragen wir auch noch einmal nach, woran das liegt, warum das nicht vorgegeben war bzw. ob das eine Möglichkeit wäre. Es ist halt nicht von den Patienten selbst erhoben, von dem Jugendlichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Kulig. – Wer macht das? – Herr Dr. Kudernatsch.

Herr Dr. Kudernatsch (Janssen-Cilag): Ich würde gern dazu Stellung nehmen. Die klinischen Symptome wurden in der Kohorte I zu Baseline als Bestandteil der Krankengeschichte durch den Prüfarzt erhoben. Hier hatte dieser die Möglichkeit anzugeben, ob diese bereits abgeklungen sind oder noch persistieren. Nach Baseline wurden die TB-spezifischen Symptome nicht mehr einzeln erfasst. Das Abklingen der TB-Symptome wurde nach Baseline ausschließlich im Rahmen der umfassenden TB-Beurteilung durch den Prüfarzt evaluiert. Es gab keine Vorgabe, wie die drei Kriterien – nicht abgeklungen, teilweise abgeklungen und abgeklungen – zu definieren sind. Die Bewertung und Einstufung lagen im Ermessen des Prüfarztes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kudernatsch. – Herr Kulig, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Kulig: Ja, also so, wie wir das auch schon ein Stück weit den Unterlagen entnommen haben, dass das nicht weiter nach den Kriterien erfolgte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber Sie hatten ja jetzt nach Spezifikationen gefragt. Sie gibt es nicht, sondern es oblag der Einschätzung des Prüfarztes. Okay. – Dann habe ich jetzt als Wortmeldung Frau Perings, oder? Frau Perings, Sie hatten sich eben mal gemeldet, oder ist das obsolet? – Es ist obsolet. Ich sehe keine Bewegung mehr. Ich sehe jetzt auch Frau Perings nicht mehr auf meinem Bildschirm.

Frau Dr. Perings (Janssen-Cilag): Sie müssten mich jetzt sehen. – Entschuldigen Sie, irgendwie funktioniert das nicht. Ich weiß nicht, ob das zentral geschaltet ist oder tatsächlich mit unserer Technik zusammenhängt.

Ich wollte nur noch einmal auf den vorherigen Punkt eingehen, weil wir, glaube ich, Gefahr laufen, hier in der Diskussion bezüglich der Heilung etwas in die falsche Richtung zu gehen. Das war der Endpunkt, der in der Erwachsenenstudie hier maßgeblich war.

Wir haben es aber in der Kohorte I der C211 mit einer 24-wöchigen Therapiedauer zu tun, in der Bedaquilin untersucht worden ist, wobei hier die Erregerfreiheit am Ende der maßgebliche Endpunkt gewesen ist, der dann hinterher sozusagen der erste Schritt für die Heilung ist. Eine Heilung – so geben es auch die Leitlinien her – ist so definiert, dass man eine vollständige Behandlung durchführen muss, also nicht nur diese 24-Wochen-Behandlung mit dem Bedaquilin. Vielmehr ist die MDR-TB-Behandlung eine äußerst komplexe Therapie, die auch aus einem sehr umfangreichen Sockelregime besteht. Das muss also abgeschlossen sein, und es muss am Ende wie auch während der Therapie kein positiver kultureller Nachweis mehr erbracht werden. – Ich wollte das nur noch einmal richtigstellen, weil ich gerade ein wenig die Gefahr sehe, dass wir hier Heilung und Erregerfreiheit durcheinanderbringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das tun wir sicherlich nicht. Frau Bickel hat nur, wenn ich das richtig erinnerlich habe, darauf hingewiesen, dass wir eben gerade bei den Erwachsenen zu einem der entscheidenden Kriterien, aus dem abgeleitet dann Heilung definiert wurde und aus dem dann abgeleitet ein beträchtlicher Zusatznutzen ausgeworfen wurde, fünfmal hintereinander erfolgreiche Betestung und dann nachgewiesene Erregerfreiheit definiert hatten. Da sind wir im Augenblick eben auf einer Diskussionsschiene, die das ein wenig infrage gestellt hat. Egal, wo wir es verkehrt gemacht haben, entweder haben wir es hier verkehrt gemacht, oder wir haben es bei den Erwachsenen verkehrt gemacht, das ist einfach der Punkt. – Frau Rissling noch mal, bitte.

Frau Rissling: Ich habe hierzu auch gleich eine Frage, und zwar – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, Frau Rissling, ich habe nur gefragt, ob man mich noch versteht, weil vor mir auf meinem PC jetzt ein Baum erblüht ist. Ich bin jetzt völlig abgekoppelt, aber Hauptsache, man versteht mich noch.

Frau Rissling: Ich habe genau dazu eine Frage. Wir haben jetzt die Interimsanalysen zu Woche 24 bekommen, der Datenschnitt war von November 2017. So, wie wir den SAP und auch das verstehen, was Sie im Modul 4 geschrieben haben, ist die finale Analyse auch für diese Kohorte eigentlich erst vorgesehen, wenn Kohorte IV die Studie beendet hat. Ich glaube, 2025 wurde genannt. Wir wollten hierzu trotzdem noch einmal die Rationale wissen, weshalb Sie die finale Analyse für diese erste Kohorte so spät geplant haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Perings, bitte.

Frau Dr. Perings (Janssen-Cilag): Die Frage bezog sich darauf, warum wir jetzt schon mit einer Interimsanalyse für die Zwölf- bis Siebzehnjährigen kommen, worauf wir auch eine Zulassung und Indikationserweiterung für Bedaquilin erwirkt haben. Das ist die Zielsetzung, dass man eben sehr frühzeitig versucht, auch jüngeren Populationen die Arzneimittel, die dann dennoch als geprüft gelten, zur Verfügung zu stellen. Denn gerade in diesem schwierigen Indikationsgebiet der multidrug-resistenten Tuberkulose, die mit Lebensbedrohlichkeit oder auch Tod einhergehen kann, ist es eben äußerst wichtig, so frühzeitig wie möglich Medikamente zur Verfügung zu stellen. Damit kommen wir sowohl der EU-Richtlinie 1901/2006 als auch vielen anderen EMA-Vorgaben nach, die das auch zulassen. Es ist jetzt ein wenig die Frage, und da haben Sie vollkommen recht: Natürlich werden wir 2025, wenn alle vier Kohorten beendet sind, dann die vollständige Analyse haben. Aber sei's drum: Die EMA – und so ist es im EPAR ausgeführt – hat uns die Zulassung für die jugendlichen Populationen bereits erteilt, was auch medizinethisch sicherlich willkommen und richtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt haben wir Frau Franz und Frau Bickel.

Frau Franz (Janssen-Cilag): Unsere Antwort hätte sich eigentlich auch auf die Frage bezogen, warum wir 24-Wochen-Daten einreichen bzw. warum wir die 120-Wochen-Daten erst auswerten werden, wenn die vierte Kohorte abgeschlossen sein wird. Da bleibt eigentlich auch nur noch ergänzend zu sagen, dass entsprechend im Protokoll präspezifiziert wurde, dass so vorgegangen wird, und dass das natürlich auch entsprechend mit der EMA so abgestimmt wurde. – Aber ansonsten habe ich dem nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe noch mal eine Frage an die Kliniker: Wie sehen Sie den Stellenwert der Bedaquilin-add-on-Therapie bei Jugendlichen? Die EMA hat ja diesen Evidenztransfer vorgenommen. Würden Sie auch von einer vergleichbaren Wirksamkeit ausgehen, und wie ist das hinsichtlich der Nebenwirkungen zu beurteilen? Ich glaube, die Patienten, die in der Kohorte eingeschlossen waren, waren mindestens 14 Jahre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Wer meldet sich dazu? – Frau Professor Hartmann.

Frau Prof. Dr. Hartmann (GPP): Wir gehen unbedingt von einer vergleichbaren Wirksamkeit aus, und vor allen Dingen gehen wir von einer vergleichbaren Verträglichkeit aus. Das ist eigentlich das, was uns im Kinder- und Jugendlichensektor, abgesehen von der guten Wirksamkeit, vor allen Dingen am Herzen liegt, weil man – das ist heute auch schon mehrfach besprochen worden – nur ein sehr kleines Repertoire an Medikamenten hat, auf das man im Kontext der Behandlung der MDR-TB zurückgreifen kann. Bei den Kindern haben wir teilweise mit den Nebenwirkungen noch mehr zu kämpfen als bei den Erwachsenen bzw. die Kinder haben damit zu kämpfen. Das ist ein ganz wesentlicher Aspekt. Das trifft nicht für die Standardtherapie der Tbc zu, die die Kinder ja in der Regel viel, viel besser vertragen als die Erwachsenen. Aber sobald wir uns in das Repertoire dieser MDR-Medikamente bewegen, ist es eben ganz anders. Daher führt bei den Kindern eben nicht nur die Tuberkulose zur Entwicklungsstörung und zu schwerwiegenden und auch bleibenden Organschäden, sondern es sind auch häufig die Medikamente. Insofern erwarten wir eigentlich als Kliniker von Bedaquilin sehr viel, weil das neben der guten Wirksamkeit ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Hartmann. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Bickel: Ja, das beantwortet meine Frage. – Darf ich trotzdem eine weitere Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Frau Bickel: Wir hatten bei den Erwachsenen ein Problem adressiert, das nicht statistisch signifikant war. Aber da ging es um die Todesfälle: da gab es irgendwie eine Imbalance zwischen dem Verumarm und dem Vergleichsarm. Dazu will ich jetzt noch mal nachfragen. Sie haben ja jetzt noch weitere Daten gewonnen. Aber ausgewertet haben Sie sie vielleicht noch nicht; das weiß ich nicht. Das ist noch eine Frage an den pU: Gab es irgendwie bei Jugendlichen Todesfälle?

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

Frau Dr. Perings (Janssen-Cilag): Dazu nehme ich sehr gerne Stellung. In der Kohorte I der C211 sind keine Todesfälle berichtet worden, darüber hinaus auch keine kritische Verlängerung des QT-

Intervalls. Man weiß, Bedaquilin neigt zu einer Verlängerung der QT-Zeit. Bei den Patienten hier in dieser Kohorte trat das aber in einem sehr geringen Umfang bei sechs Patienten auf, in einem Millisekundenbereich, der klinisch fast nicht relevant ist. Bedaquilin hat, wie schon Frau Professor Hartmann sagte, ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil – so wird das auch in der Fachinformation und im EPAR beschrieben –, das mit demjenigen bei den Erwachsenen durchaus vergleichbar ist. Das stützt eigentlich nur noch einmal mehr, den Evidenztransfer hier ableiten zu können. Kurzum: Man muss wirklich sagen, dass wir auch bei den Kindern in der Kohorte I keine signifikanten unerwünschten Nebenwirkungen gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, reicht das?

Frau Bickel: Ja, das reicht: – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rissling.

Frau Rissling: Ich habe nur noch eine Frage; das nimmt auch Bezug darauf. Die Langzeitdaten würden uns natürlich auch in Bezug auf die Sicherheit interessieren. So, wie wir das jetzt verstanden haben, werden wir etwas länger warten müssen, um die Langzeitdaten von der Studie C211 zu erhalten. Sie haben jetzt mit den schriftlichen Stellungnahmen aber auch ein Studienprotokoll mit eingereicht, Ich nenne diese Registerstudie mit der Abkürzung am Ende TBC4002 jetzt einmal so. Dabei handelt es sich, wie ich schon sagte, um eine Registerstudie, bei der alle Patienten ohne Alterseinschränkung eine Bedaquilin-Behandlung erfahren haben, und sie sollen auch drei Jahre nachbeobachtet werden. Das Studienprotokoll ist von 2014. Das heißt, es kann durchaus sein, dass hier schon erste Patienten rekrutiert wurden und vielleicht die Studie bereits beendet haben. In diesem Zusammenhang frage ich, ob Sie uns hierzu auch Informationen geben können, wie denn der Stand ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Franz, bitte.

Frau Franz (Janssen-Cilag): Sehr gerne. – Also, bei dem von Ihnen angesprochenen Register handelt es sich um eine laufende Registerstudie, die Daten aus Südkorea und Südafrika sammelt. Sie haben recht: Laut Protokoll können auch unter 18-jährige Patienten dort eingeschlossen werden. Wie gesagt, bislang läuft dieses Multicountry Registry noch. Es sind noch keine Daten zu unter 18-jährigen Patienten verfügbar. Das TBC 4002 Register ist auch Bestandteil des Risk-Managementplans von Bedaquilin. Wie gesagt, die Datenanalyse läuft noch. Mit der EMA wurde hierzu eine Verlängerung der Einreichungsfrist vereinbart, sodass die Daten im vierten Quartal 2020 dort eingereicht werden sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Sieht sonst jemand irgendjemanden sich melden? – Nein. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wichtigen Punkte noch einmal zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Dr. Sindern? – Jawohl, er sitzt wieder auf seinem Platz. – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Ich denke, im Mittelpunkt stand heute der Vergleich zwischen Erwachsenen und den Jugendlichen. Trotz aller Unterschiede kann man meines Erachtens sagen: Die Krankheitsverläufe bei Jugendlichen und Erwachsenen sind weitgehend vergleichbar. Die Ursache, der Erreger, das Mycobacterium tuberculosis, die Infektionsfähigkeit und die Pathophysiologie sind gleich, auch wenn vielleicht der mikrobielle Nachweis zumindest bei den jüngeren Jugendlichen etwas schwierig ist. Was die Falldefinitionen angeht, so ist eine wahrscheinliche MDR-TB ist eben eine MDR-TB, und insofern ist das auch, was die Erkrankung angeht, gleich wie bei den Erwachsenen. Die Pharmakokinetik ist gleich. Ein wichtiger Punkt ist auch: Die Vergleichbarkeit des Sicherheitsprofils –

dazu haben wir zum Ende einiges gehört – zwischen den Erwachsenen und den Jugendlichen ist gegeben.

Etwas, das für den Evidenztransfer wichtig ist, weshalb ich auf diesen Punkt noch mal eingehen möchte: Die Studien bis zu Woche 24 sind weitgehend gleich, in der Operationalisierung gleich, in der Laufzeit, und zu Woche 24 wird mit der Erregerfreiheit der Endpunkt gemessen, den man als Etappenziel auf dem Weg zur Heilung ansehen kann. Was diesen Endpunkt angeht, sehen wir gleichgerichtete Ergebnisse, auch weitgehend numerische Gleichheit; die Zahlen haben wir im Dossier. Aufgrund dieser gleichgerichteten Effekte und der Überschneidung dieses Endpunkts mit der Heilung, worauf der Zusatznutzen bei den Erwachsenen beruht, eignen sich die erregerstatusbezogenen Endpunkte zu Woche 24 für den Evidenztransfer, weshalb diesem aus unserer Sicht nichts entgegensteht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern. – Ganz herzlichen Dank an alle, die durch Fragen oder Antworten zu dieser Anhörung beigetragen haben. Wir werden das, was in der letzten Stunde diskutiert worden ist, selbstverständlich wägen und können damit diese Anhörung beenden.

Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Bleiben Sie tuberkulosefrei – das ist schon mal ganz wichtig – und auch COVID-frei. Danke, dass Sie hier bei uns waren. Die Anhörung ist damit beendet.

Schluss der Anhörung: 17:12 Uhr