



Mündliche Anhörung

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

hier: Bedaquilin (D-672)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin - Videokonferenz -
am 10. August 2021
von 13:30 Uhr bis 13:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Angemeldete Teilnehmende der Firma Janssen-Cilag GmbH:

Herr Dr. Möller

Frau Dr. Perings

Herr Dr. Sindern

Frau Theisen

Angemeldete Teilnehmende der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (Dr. Folke Brinkmann):

Frau Dr. Brinkmann

Angemeldete Teilnehmende des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch



Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer heute letzten Anhörung begrüßen. Wir haben eine Anhörung nach § 35 a Absatz 3 Satz 2 SGB V zu Bedaquilin zur Behandlung von pädiatrischen Patienten, fünf Jahre bis weniger als zwölf Jahre, als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose. Wir haben eine mündliche Anhörung zur Nutzenbewertung des G-BA vom 1. Juli 2021. Stellung genommen haben Janssen-Cilag, die Fachgesellschaft für Pädiatrische Pneumologie GPP, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter dagnä und der vfa, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses. Herr Professor Hecken als Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel kann heute nicht anwesend sein. Ich bin im Unterausschuss Arzneimittel sein Vertreter.

Wir müssen, da wir Wortprotokoll führen, wie immer in solchen Fällen die Anwesenheitsliste formell feststellen. Das will ich hiermit tun. Vom pU sollten Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Perings, Frau Theisen und Herr Dr. Möller anwesend sein. Für die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie ist Frau Dr. Brinkmann da und vom vfa den ganzen Tag schon Herr Dr. Rasch.

Wir beginnen die Anhörung ja immer mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. – Damit beginnen Sie, Herr Dr. Sindern, ist das richtig?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Das mache ich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann erteile ich Ihnen hiermit auch das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst noch einmal vielen Dank für die Möglichkeit zu kurzen einleitenden Worten. Wir wollen heute zu Bedaquilin in dem vorliegenden Anwendungsgebiet noch eine kurze Anmerkung machen. Bevor ich dazu komme, möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und den Kollegen vorstellen. Für das Dossier und die heutigen Fragen dazu ist Frau Theisen verantwortlich, Gesundheitsökonomin aus der Abteilung Marktzugang. Frau Dr. Perings und Herr Dr. Möller sind Mediziner und heute für die medizinischen Fragen zuständig. Mein Name ist Jörn Sindern; 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 häufigsten Todesursachen. Insbesondere Patienten mit einer MDR-TB haben nicht nur ein hohes Risiko einer langwierigen und stark belastenden Erkrankung; sie haben auch ein hohes Risiko, an dieser Erkrankung zu versterben.

Im Gegensatz zur hohen weltweiten Inzidenz ist die Häufigkeit der MDR-TB in Deutschland gering. Insbesondere in der Population der Fünf- bis Elfjährigen – um die geht es hier ja heute – gehen wir von einer Inzidenz von 0 bis 1 Patient aus, wie im Dossier dargestellt. Wenn aber doch der Fall auftritt, dass ein Kind an einer MDR-TB erkrankt, ist es der Krankheitsbelastung mit etwaiger Isolation und zusätzlich dem Risiko von Gedeih- und Entwicklungsstörungen ausgesetzt. Dann muss individuell für jedes Kind eine geeignete Kombinationstherapie aus vier oder fünf sensibel getesteten Substanzen gefunden werden. Fast alle der derzeit bei Kindern mit MDR-TB eingesetzten Wirkstoffe haben keine Zulassung im hier betrachteten Anwendungsgebiet, und es gibt im Übrigen keine belastbaren Daten zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern. Damit sind gegebenenfalls die derzeit laut deutscher S2k-Leitlinie für Kinder und Jugendliche bei MDR-TB verfügbaren antituberkulotischen Therapien als individuelle Heilversuche bei Kindern einzustufen.

Es besteht also nicht nur ein dringender Bedarf an wirksamen Medikamenten, die das Therapiespektrum in dieser besonderen Situation entsprechend erweitern können, sondern es fehlt generell an Evidenz. Auch wenn, wie wir im Dossier eingeräumt haben, die hier vorgelegten Daten nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens geeignet sind, liefert die Studie C211 wertvolle Evidenz. Die Zulassungsbehörden konnten darauf zu einer Beurteilung der Sicherheit, basierend auf die Pharmakokinetik zur Einschätzung der Wirksamkeit, und so zu einer Zulassung kommen. Mit der Zulassung und der Verfügbarkeit des hoch wirksamen Medikamentes ist damit in dieser besonderen Situation ein Beitrag zu einer besseren Versorgung für Kinder verbunden. – Damit will ich auch schon schließen. Vielen Dank noch einmal.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Stellungnahme. – Ich habe gleich zu Anfang eine Frage an Frau Dr. Brinkmann: Wie wird der Stellenwert von Bedaquilin im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern von fünf bis elf Jahren mit MDR-TB im klinischen Bereich eingeschätzt? Das interessiert mich einmal.

Frau Dr. Brinkmann (GPP): Die deutschsprachige AWMF-Leitlinie empfiehlt Bedaquilin noch gar nicht für den Einsatz von Kindern und Jugendlichen. Das liegt aber daran, dass sie aus dem Jahr 2016 stammt, im Endeffekt 2017 ratifiziert, als wir noch überhaupt keine oder noch viel, viel weniger Daten zur Anwendung von Bedaquilin in dieser Altersgruppe hatten. Die WHO, die in der Zwischenzeit ihre Empfehlungen zweimal überarbeitet hat, empfiehlt es tatsächlich jetzt auch für den Einsatz bei MDR-TB, zumindest bis zum Kleinkindalter. Die Aktualisierung der AWMF-Leitlinie beginnt jetzt gerade; das wird auch in der neuen Empfehlung auftauchen.

Man muss sagen – das zeigt uns gar nicht unbedingt die jetzige Auswertung der Herstellerstudie, sondern zeigen eigentlich der Beobachtungen aus weltweiten Therapien –, dass Bedaquilin ein effektives Add-on-Medikament ist, das uns hilft, andere Medikamente einzusparen, von denen wir wissen, dass sie in der langen Anwendungszeit häufig bleibende, irreversible Nebenwirkungen auf den wachsenden Organismus haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Brinkmann. – Gibt es aus der Runde des Unterausschusses Arzneimittel Fragen? Wer möchte? – Frau Afraz von der KBV.

Frau Afraz: Ich habe auch eine Frage an Sie, Frau Dr. Brinkmann. Wir würden erstens gerne wissen, welchen Stellenwert die Erregerfreiheit im Auswurf bei diesem doch jungen Patientenkollektiv hat, und zweitens, wie oft Sie dies eigentlich in praxi messen, um da sichere Aussagen treffen zu können. Abschließend nenne ich noch meine dritte Frage, anhand welcher Kriterien Sie letztendlich die Entisolierung dieser ganz jungen Patienten empfehlen, eine Frage, die bestimmt nicht einfach zu beantworten ist. Aber ich wollte den Einblick aus der Praxis erfragen. – Danke schön vorab.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Brinkmann, bitte.

Frau Dr. Brinkmann (GPP): Vielen Dank. Das sind ganz essenzielle Fragen, um auch einschätzen zu können, wie wir denn dieses Medikament jetzt in dieser Altersgruppe überhaupt bewerten können; denn das klassische Outcome-Kriterium, nämlich Sputum-negative Proben wie im Sputum von pulmonal erkrankten Erwachsenen, haben wir bei diesen Kindern in der Mehrzahl der Fälle nicht. Sie haben wahrscheinlich auch schon in dieser kleinen Gruppe gesehen, dass tatsächlich nur ein kleiner Teil der Kinder und beginnenden Jugendlichen in diesem Alter überhaupt eine ausreichend große Erregerlast hat, um diese auch im Sputum nachweisen zu können. Noch dazu ist ein Anteil von 40 bis 60 bzw. 70 Prozent auch in der Kultur nicht positiv. Das heißt, wir können den Erregernachweis als Diagnosekriterium nicht nutzen, und wir können ihn dann natürlich erst recht nicht als Therapieerfolgskriterium nutzen, weil wir ihn schon initial nicht gefunden haben.

Das heißt, wir basieren unsere Therapieentscheidung und auch unser Therapie-Outcome sehr viel auf sogenannten klinischen Parametern. Das ist natürlich schwierig, und das ist häufig ein Puzzlespiel aus zum Ersten wirklich klinischer Besserung: Geht es dem Kind besser, hat

es kein Fieber mehr, kann es besser wieder zunehmen, hat es keine Schmerzen mehr, wenn das vorher vorlag? Zum Zweiten: Sieht man in der radiologischen Diagnostik Veränderungen, gehen Veränderungen im Röntgenbild oder im Ultraschall zurück? Zum Dritten sehen wir laborchemisch: Bessern sich, wenn man initial zum Beispiel erhöhte Entzündungsparameter hatte, Anämieparameter und andere Dinge? Das ist für uns gängig; anders können wir es auch gar nicht machen. Natürlich ist es immer relativ schwierig, dies für eine Arzneimittelstudie klar zu definieren.

Die Patienten werden folgerichtig bei uns natürlich auch nur dann isoliert, wenn wir einen Hinweis darauf haben, dass sie eine infektiöse Tuberkulose haben, das heißt tatsächlich einen Erregernachweis in respiratorischen Sekreten, vor allen Dingen im Sputum. Das ist bei uns ein sehr geringer Anteil der Patienten. Bei den Patienten mit Verdacht auf eine resistente Tuberkulose würden wir natürlich vorsorglich sehr viel großzügiger isolieren, bis wir da sicher sind, dass wir keinen Nachweis führen. Ansonsten isolieren wir bei der sensiblen Tuberkulose, wenn wir negatives Sputum haben und die Patienten nicht massiv husten, sie tatsächlich nicht komplett.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Brinkmann. – Frau Teupen von der Patientenvertretung. – Bitte schön.

Frau Teupen: Wir haben noch eine Frage zur TB-Symptomatik, die von der FB Med aus methodischen Gründen nicht dargestellt wurde. Vielleicht kann der Unternehmer noch einmal erläutern, warum es ein Problem mit dem Protokollamendment gab. Die Symptomatik ist ja dann, wie wir gerade gehört haben, von entscheidender Bedeutung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Um das zu beantworten, hat sich Frau Theisen gemeldet. – Frau Theisen, bitte.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Ich würde gerne auf die Fragen zur TB-Symptomatik und den Endpunkt zum Abklingen der TB-Symptomatik eingehen. Wie Sie gerade schon gesagt haben, Frau Teupen, fand die Rekrutierung der Kohorte 002 unter Protokollamendment III und IV statt. Während die Kohorte 002 aber noch lief, kam Protokollamendment V dazu. Dort hat sich die Erhebung der TB-Symptomatik geändert. Ab dann wurden im eCRF systematisch die klinischen Symptome abgefragt – es sind zehn an der Zahl –, und es wurde abgefragt, ob die Symptome abgeklungen, nicht abgeklungen oder teilweise abgeklungen waren. Dies fand vorher so im eCRF nicht statt. Allerdings haben die Prüfarzte im Rahmen ihrer Quelldokumente, den sogenannten Source Documents, schon vor Protokollamendment V notiert, ob die Symptome abgeklungen sind oder nicht, sodass wir es als angemessen erachtet haben, diese Informationen nachträglich zur Auswertung zu nutzen. Das Einordnen der klinischen Symptome als abgeklungen oder nicht abgeklungen bzw. vorhanden/nicht vorhanden liegt im Ermessen des Prüfarztes, soll sich aber an dem Consensus Statement von Seddon et al. orientieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Auskunft. – Jetzt ist Herr Kulig vom Fachbereich Medizin im G-BA dran. – Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Ich hatte eine Frage, die genau in diese Richtung ging; von daher haben Sie, Frau Theisen, das Meiste schon beantwortet.

Nur noch eine kurze Nachfrage. Da Frau Brinkmann auch gesagt hat, dass wegen der Schwierigkeit des Erregernachweises, gerade weil die klinischen Anzeichen zur Beurteilung doch sehr wichtig sind, wie das Ansprechen bzw. der Verlauf ist, noch folgende Frage an Sie, Frau Theisen: Als dieses Amendment, also der eCRF noch nicht vorhanden war, wurde das irgendwie in den Quelldokumenten erfasst, aber da waren nicht die zehn Symptome gelistet und vorgegeben? Also, der Prüfarzt konnte manche nennen, aber nicht zwangsläufig zu jedem der zehn Symptome ein Ja und Nein?

Außerdem: Wurden diese Angaben retrospektiv von den Prüfern, als der eCRF eingeführt wurde, dann aus den Dokumentationen übertragen, also so gut, wie die Dokumentationen vorlagen? Hat man sich das so vorzustellen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kulig. – Frau Theisen, Sie sind direkt angesprochen.

Frau Theisen (Janssen): Ich würde gerne zuerst auf die zweite Frage eingehen: Ja, Sie haben recht, die Daten lagen vor und wurden dann später, nachdem diese neue Seite im eCRF nach Protokolländerung V ergänzt war, vom Studienpersonal nachträglich eingetragen, basierend auf den Quelldokumenten der Prüfer. Da die Prüfer angehalten waren, laut Protokoll die Symptome basierend auf diesem Consensus Statement von Seddon et al. zu notieren und zu bewerten, sind die Symptome dort auch notiert worden, sodass ein Übertrag hier möglich war. Insgesamt war ja auch im eCRF vor Protokolländerung das Abklingen der Symptome schon aufgenommen, allerdings nicht in diesem Detailgrad der zehn verschiedenen Symptome, sondern nur allgemein als „abgeklungen“, „nicht abgeklungen“ oder „teilweise abgeklungen“.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank.

Herr Kulig: Ich hätte noch eine kurze Nachfrage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wunderbar, Herr Kulig, bitte schön.

Herr Kulig: Danke. – Wie viele Prüfer waren denn involviert? Die Frage zielt ein bisschen auf Folgendes ab: Sie haben ja gesagt, es war nicht vorgegeben, wie das „abgeklungen/nicht abgeklungen“ definiert war. Wie unterschiedlich können denn die Prüfer beurteilen bzw. wie viele Prüfer waren es in der Studie?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Theisen.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Wir hatten insgesamt drei Studienzentren. Bei der Kohorte 002 waren es aber nur zwei Studienzentren, die tatsächlich auch Patienten eingeschlossen hatten, die zur MITT-Population gehörten. Somit war die Anzahl an Prüfern hier gering. Daher würde ich sagen, dass auch die Unsicherheit entsprechend gering war.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Ist damit Ihre Frage beantwortet, Herr Kulig?

Herr Kulig: Ja.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Weitere Fragen. – Keine mehr? – Doch. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich will noch die Bitte an den pU richten, dass Sie kurz etwas zu den Ergebnissen bei den Symptomen sagen, die wir jetzt im Nutzenbewertungsbericht nicht haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Wieder Frau Theisen. – Bitte schön, Frau Theisen.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Die Ergebnisse zum Abklingen der einzelnen Symptome haben wir im Nutzendossier für die Patienten zu den Zeitpunkten dargestellt, die wir auch darstellen konnten. Man muss hier bedenken, dass vor Protokolländerung V die Zeitpunkte auch noch andere waren als nach Protokolländerung V. Aber dort haben wir die einzelnen Symptome aufgelistet, und dort steht auch, ob sie präsent oder nicht präsent sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ist damit Ihre Frage beantwortet, Frau Teupen?

Frau Teupen: Ja, fast. Sagen Sie bitte noch einmal kurz, wie die Ergebnisse waren, weil es zwar im Modul steht, aber nicht in der Nutzenbewertung. Aber okay.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Wir haben jetzt die Daten nicht präsent im Kopf. Wir könnten jetzt nachschauen; aber ich vermute, man findet sie auch schnell im Modul 4. Aber Frau Theisen macht sich gerade auf den Weg. Vielleicht können wir gleich noch etwas dazu sagen. – So, Frau Theisen ist bereit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Theisen ist bereit; dann hat Frau Theisen jetzt auch das Wort.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Ich gehe noch einmal kurz darauf ein. Zur Woche 4 zum Beispiel können wir sehen, dass doch bei einem Großteil der Patienten, also in dem Fall 6 von 13 bzw. auch 4 von 13, sowohl anhaltender Husten als auch ein reduzierter Spieltrieb präsent war. Ebenfalls häufig war Gewichtsverlust zu vermerken.

Dann würde ich jetzt direkt auf Woche 24 springen und die Zwischenergebnisse weglassen. Dort sehen wir, dass tatsächlich bei allen Patienten die diversen Symptome nicht mehr vorhanden waren, außer bei einem Patienten tatsächlich noch der Gewichtsverlust. Aber ansonsten waren die Symptome abgeklungen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Theisen, für diese zusätzliche Darstellung. – Weitere Wortmeldungen? – Wenn das nicht der Fall ist, wenn keine weiteren Wortmeldungen vorhanden sind, dann ist die Befragung beendet. – Herr Dr. Sindern, ich gebe Ihnen gern Gelegenheit, wie das üblich ist, diese kurze Diskussion noch einmal aus Ihrer Sicht zusammenzufassen und das aus Ihrer Sicht Notwendige zu sagen. Sie haben noch einmal das Wort, bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Das war in der Tat eine kurze Anhörung. Hauptsächlich haben wir über das Amendment V gesprochen, über Sachfragen, die ich jetzt nicht noch einmal im Einzelnen zusammenfassen will. Am Anfang wurden Fragen gestellt oder thematisiert, wie der Stellenwert von Bedaquilin insbesondere global ist. Dazu möchte ich noch einmal unterstreichen, welchen Stellenwert die WHO diesem Medikament beimisst. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Sindern. – Alles, was hier gesagt ist, geht, wie Sie wissen, jetzt in die weitere Diskussion des Unterausschusses Arzneimittel ein. Sie können gewiss sein, dass alles hier wiederum bewertet wird.

Ich möchte mich bei Ihnen allen, aber vor allem bei Frau Dr. Brinkmann herzlich bedanken, dass Sie hier Rede und Antwort gestanden haben, und beende diese Anhörung. Ich wünsche allen noch eine schöne Woche und alles Gute. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 13:52 Uhr