

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Delamanid (D-742)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 28. März 2022
von 13:30 Uhr bis 14:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Otsuka Novel Products GmbH (ONPG)**:

Herr Dornheim

Frau Martin

Herr Dr. Hittel

Angemeldeter Teilnehmender für die **Lungenärzte am Rundfunkplatz/München bzw. Kuratorium für Tuberkulose in der Welt e. V.**:

Herr Dr. Avsar (entschuldigt)

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä)**:

Herr PD Dr. Bickel

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)**:

Herr Dr. Schönfeld

Angemeldete Teilnehmende für die **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)**:

Frau Dr. Brinkmann (nicht zugeschaltet)

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir beschäftigen uns jetzt mit Delamanid bei multiresistenter Lungentuberkulose, hier konkret Aufhebung der Freistellung nach der Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des G-BA vom 15. Februar 2022. Zu der haben Stellung genommen Otsuka Novel Products, der pharmazeutische Unternehmer, Herr Dr. Korkut Avsar von den Lungenärzten am Rundfunkplatz/München bzw. Kuratorium für Tuberkulose in der Welt, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V., die dagnä, hier Herr Professor Dr. Bickel, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Otsuka sind zugeschaltet Herr Robert Dornheim, Frau Alexandra Martin und Herr Dr. Norbert Hittel. Herr Dr. Korkut Avsar von den Lungenärzten am Rundfunkplatz ist entschuldigt. Zugeschaltet ist des Weiteren Herr Privatdozent Dr. Markus Bickel von der dagnä. Herr Dr. Nicolas Schönfeld von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sowie Frau Dr. Folke Brinkmann von der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie sind nicht eingeloggt, jedoch Herr Paul Bussilliat vom vfa.

Ich schlage vor, dass der pharmazeutische Unternehmer zunächst einmal, auf die wesentlichen Punkte fokussiert, die die Dossierbewertung betrifft, einführt. Dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Herr Dornheim, Sie haben das Wort.

Herr Dornheim (ONPG): Vielen Dank, Herr Vorsitzender! Vielen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich möchte gerne die Möglichkeit wahrnehmen, einige einleitende Worte zu sagen. Ich habe diesbezüglich ein Statement vorbereitet, um unsere Position darzulegen. Zuvor darf ich meine Kollegen vorstellen. Herr Dr. Hittel ist heute dabei, ein Mediziner, der bei der Entwicklung von Delamanid von Anfang an aktiv beteiligt war und einige der wichtigen Fragen, die Sie später haben, sicherlich beantworten kann. Frau Martin ist Pharmazeutin und in unserem Unternehmen für die Zulassung zuständig. Sie kann aber auch Fragen zu unserem Härtefallprogramm für Delamanid, das wir global fahren, beantworten. Ich danke beiden, dass sie heute dabei sind. Mein Name ist Robert Dornheim. Ich bin der Managing Director von Otsuka Novel Products GmbH, kurz ONPG.

Leider investieren nur sehr wenige Organisationen oder Unternehmen in vernachlässigte medizinische Bereiche wie die Tuberkulosebehandlung. Wie Sie wissen, sind in den letzten 40 Jahren nur drei neue Präparate gegen Tuberkulose gezielt entwickelt und zugelassen worden, was unseres Erachtens ein Armutszeugnis im Kampf gegen eine der tödlichsten Infektionskrankheiten der Welt ist. Gerade unter dem wachsenden globalen Risiko der Antimicrobial Resistance, AMR, sehen wir es als höchste Alarmstufe, hierfür Awareness zu kreieren. Wir danken dafür, dass wir heute eingeladen sind. Wir von Otsuka möchten einen aktiven Beitrag leisten, langfristig und global die Situation zu verbessern.

Zu unserem Unternehmen. ONPG, Otsuka Novel Products, wurde als Tochtergesellschaft der japanischen Otsuka-Gruppe, damals in Familienbesitz und unter der Leitung von Akihiko Otsuka, im Jahre 2011 als globale Tuberkulosezentrale in München in Deutschland gegründet. Die Entscheidung, in Tuberkulose zu investieren, fiel Herr Otsuka alleine gegen alle Ratschläge seiner Finanzberater. Er war überzeugt, dass Unternehmen in vernachlässigte medizinische Bereiche wie die Tuberkulose forschen und entwickeln können, auch ohne, dass dies einen erheblichen finanziellen Verlust für Unternehmen darstellt. Durch die erfolgreiche Entwicklung und kostendeckende Produktion und Verteilung von Delamanid will Otsuka anderen

Unternehmen zeigen, dass sich global gesehen das Investieren und das Engagement in vernachlässigte Gesundheitsbereiche lohnt, und ihnen Anreize aufzeigen, dem Weg Otsukas zu folgen. Dabei kann positive Presseberichterstattung ein solcher Anreiz für Unternehmen sein.

Bei ONPG sind wir nur 32 Mitarbeiter und beschäftigen uns ausschließlich mit der Indikation der Tuberkulose und der Versorgung unserer Patienten mit Delamanid oder Delyba, dem hier zur Anhörung stehenden Produkt. Das Produkt ist weltweit erhältlich, verteilt und richtet sich an die multiresistente pulmonale Tuberkulose, kurz MDR-TB. Bis heute haben wir circa 70.000 Patienten weltweit mit multiresistenter Tuberkulose behandelt. Delamanid wird bei Resistenzen gegenüber Erstlinientherapie in Kombination mit weiteren Antibiotika zur Behandlung der MDR-TB angewandt und stellt somit eine der letzten Möglichkeiten der Behandlung dieser resistenten Form dar.

In Deutschland gibt es im Schnitt zwischen – das schwankt im Laufe der Jahre – 90 und 100 MDR-TB-Patienten. Delamanid hat für die Population der Erwachsenen im Jahre 2014 von der EMA eine Zulassung erhalten. Global betrachtet befinden sich unsere Patienten in Tuberkulose-Spezialkliniken und -Zentren, welche wir in erster Linie – ich würde sagen, wahrscheinlich 95 Prozent der Patienten – über die WHO Stop TB Partnership und weitere NGOs erreichen.

Warum erzähle ich Ihnen das? Ich möchte kurz unterstreichen, dass ONPG kein klassisches Pharmaunternehmen ist, sondern dass ONPG in der Otsuka-Familie mit dem oben beschriebenen Ziel gegründet wurde. Wir unterhalten keine Marketing- oder Vertriebsabteilung, sondern investieren unsere Einkünfte in die Forschung und Entwicklung sowie die Logistik zur Versorgung der bedürftigen Patienten weltweit. Für die Entwicklung von Delamanid hat Otsuka etwa 500 Millionen Euro investiert. Wir haben – leider – festgestellt, dass Entwicklungsprogramme in Isolation aller klassischer Pharmaindustrie für diese Bereiche aus mehreren Gründen nicht effizient funktionieren. Das Investment von Delamanid, oben angesprochen, werden wir mit großer Wahrscheinlichkeit leider nicht vollständig amortisieren. Aktuell setzen wir daher unsere Ressourcen für die Entwicklung unseres neuen Antituberkulosemedikaments mit dem noch etwas verstükelten Kurznamen OPC-167832 ein, um dem Ziel von Akihiko Otsuka wieder ein Stück näherzukommen. Aus unseren Fehlern gelernt, arbeiten wir nun in engster Abstimmung mit der WHO, der Bill and Melinda Gates Foundation, der von der Europäischen Kommission unterstützten IMI-Initiativen und anderen Partnern im Bereich Tuberkulose engstens zusammen und kreieren die Transparenz und Kollaboration, die wir von Anfang an hätten auf dem Markt zeigen müssen.

In Deutschland sind wir seit 2014 mit Delamanid auf dem Markt. Der G-BA hat Delamanid damals wegen Geringfügigkeit des zu erwartenden Umsatzes von der frühen Nutzenbewertung ausgenommen. Auch heutzutage übersteigen unsere GKV-Umsätze pro Jahr im deutschen Markt kaum 700.000 Euro. Daher liegen wir deutlich unter der Schwelle von 1 Million Euro. Leider konnten wir den G-BA nach der von der EMA erteilten Indikationserweiterung auf die Population der Jugendlichen und Kinder, die Sie bereits angesprochen haben, nicht überzeugen, dass damit ein Ausschluss aus der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit weiter besteht. Somit sind wir heute Ihrem Aufruf gefolgt und beantworten gerne Ihre Fragen.

Bevor wir einsteigen, möchte ich jedoch kurz erwähnen, dass wir der Meinung sind, dass Delamanid aufgrund seiner Zulassung für weitgehend austerapierte Tuberkulosepatienten als Reserveantibiotikum zu werten ist. Denn auch die WHO hat Delamanid, wie Sie vielleicht wissen, in die Kategorie C, drei Rangstufen unter Bedaquilin, eingeordnet. Bedaquilin, ebenfalls ein Antibiotikum gegen MDR-TB, ist Ihnen bereits aus drei Nutzenbewertungen bekannt und wird in Deutschland deutlich häufiger eingesetzt als Delamanid. Das unterstreicht unseres Erachtens die Tatsache, dass Delamanid erst als letzte Option zum Behandlungsregime hinzugefügt wird. Delamanid hat nach wie vor einen Orphan Drug Status. Vor dem Hintergrund der aktuellen Diskussion möchten wir anmerken, dass wir bei aller Überzeugung der Wichtigkeit für Delamanid, für das Produkt, nicht das Potenzial sehen, dass Delamanid jemals die aktuell in Diskussion stehende Umsatzschwelle von 20 Millionen Euro erreichen wird. Wir sind auch der

Überzeugung, dass Delamanid aufgrund der in Deutschland geringen Patientenzahl in absehbarer Zeit ein Orphan Drug bleiben wird, wodurch der Zusatznutzen laut aktuell geltendem Gesetz automatisch als nicht quantifizierbar eingestuft wird.

Wie gesagt, wir bezweifeln ausdrücklich auch, dass wir mit unseren GKV-Umsätzen in Deutschland jemals die Schwelle von 1 Million Euro erreichen. Wir freuen uns jetzt auf Ihre Fragen. Wir sind der Überzeugung, dass wir gemeinsam einen wichtigen Beitrag im weltweiten Kampf gegen Tuberkulose leisten können. – Mein Statement endet hiermit. Ich danke und gebe zurück zu Ihnen, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dornheim, für diese Einführung. – Ich frage noch einmal: Herr Dr. Schönfeld und Frau Dr. Brinkman, sind Sie mittlerweile zu uns gestoßen? – Nein. – Herr Bickel, gibt es aus Sicht der dagnä etwas dazu zu sagen? Wie sehen Sie die Resistenzentwicklung im Bereich der Antibiotika zur Behandlung der Tuberkulose? Lassen sich weitere vermehrte Resistenzen bereits abschätzen? Wie sehen Sie den Stellenwert von Delamanid unter Berücksichtigung der Resistenzlage? Ich sage ausdrücklich: Es ist kein Antrag auf Reserveantibiotikum gestellt worden, aber Herr Dornheim hat eben gesagt, dass er es in einer relativ späten Therapielinie sieht. Eine weitere Frage: Gibt es einen Unterschied im Stellenwert der oralen Antibiotika als Therapieoption zwischen erwachsenen Patienten und Kindern? Wir sprechen hier über die Erweiterung des Anwendungsgebiets, bezogen auf die Kinder. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen, Herr Bickel.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Sehr gerne. – Zunächst einmal hallo und vielen Dank, dass wir teilnehmen dürfen! Es ist ein bisschen enttäuschend, dass die Kollegen nicht da sind. Es zeigt sich, wer die Leute behandelt; das muss ich ganz klar feststellen. Die dagnä, die Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der HIV-Versorgung, hat sich per Satzungsbeschluss umbenannt in Infektiologen. Denn de facto sind genau diese Patienten bei uns und unseren Mitgliedern. Deswegen haben wir ein großes Interesse. Die multiresistente Tuberkulose wird wahrscheinlich durch die Flüchtlingsbewegung aus der Ukraine zunehmen. Davon ist ganz sicher auszugehen. Wir haben bedeutend höhere Tuberkuloseraten – in der Ukraine gibt es sie sowieso – durch Flüchtlingsströme, Krieg, Fehlernährung etc. und die Folgen. Das ist der Nährboden für die Tuberkulose; das ist ganz klar. Es wird zu einigen weiteren Fällen kommen. Knapp ein Drittel der Tuberkulosen in der Ukraine haben schon eine leichte Resistenz. Man muss vermuten, dass die Anzahl an Menschen mit MDR-Tuberkulose deutlich zunehmen wird, sehr bald. In Berlin wird man das typischerweise als allererstes merken. Die Patienten, die wir in den letzten Jahren behandelt haben, waren syrische Flüchtlinge, oft Adoleszente, also unbegleitete Minderjährige, die an der MDR-Tuberkulose erkrankt sind. Zu ihrer ersten Frage: Für die Kinder spielt das genauso eine Rolle, ist ein wichtiges Medikament. Das Medikament – Sie vom pharmazeutischen Unternehmen haben das gerade sehr gut formuliert – ist Kategorie C. Das heißt, man nimmt Medikamente aus Kategorie A, aus Kategorie B. Wenn man nicht fünf zusammenbekommt, nimmt man ein Medikament aus Kategorie C. Das ist schade, weil das dem Stellenwert von Delamanid nicht wirklich entspricht. Es hat mit Sicherheit einen deutlich höheren Stellenwert. Aber da es keine Studien gibt, die das belegen, wird sich diese Therapieempfehlung in den nächsten Jahren leider nicht ändern. Wahrscheinlich ist dieses Medikament wesentlich wichtiger.

Als Reserveantibiotikum auch für andere bakterielle Infektionen sind mir die Daten bislang nicht bekannt. Ich glaube, das spielt erst einmal für die MDR-Tuberkulose keine Rolle. Es ist ein sehr wichtiges Medikament in Begleitung mit den anderen Medikamenten, die schon zugelassen sind. Es hat die Therapie der MDR-Tuberkulose revolutioniert; das muss man wirklich sagen. Früher wurden die Menschen – zum Teil 16-, 17-Jährige – 18, 20 Monate lang mit hoch toxischen Mitteln behandelt, haben täglich intramuskuläre Injektionen bekommen; das ist kein Spaß. Das Medikament ist für uns und selbstverständlich für die Patienten eine bedeutende Erleichterung der Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Bickel, für diese Ausführungen. – Ich schaue in die Runde: Gibt es Fragen von den Bänken oder von der PatV oder von der FB Med? – Herr Hastedt, GKV-SV.

Herr Dr. Hastedt: Guten Tag! Vielen Dank. – Wir haben zwei Fragen, zunächst an Herrn Bickel und den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Dornheim, Sie haben eben Bedaquilin angesprochen. Wurde die Therapie im Kontrollarm der Studie 213 gemäß heute gültiger Standards umgesetzt? Die Studie ist schon ein paar Jahre älter. Welchen Stellenwert hat heute Bedaquilin in diesem Anwendungsgebiet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Herr Dornheim.

Herr Dornheim (ONPG): Ich würde diese Frage an meinen Kollegen Herrn Dr. Hittel weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hittel.

Herr Dr. Hittel (ONPG): Das ist eine sehr gute Frage. Wir haben zwei kontrollierte Studien, eine Phase-II-Studie über zwei Monate, gefolgt von einer Phase-III-Studie über sechs Monate. Zu dem damaligen Zeitpunkt, als wir die Phase-III-Studie planten, 2011, herrschte zu Beginn ein anderes Background-Regiment vor, es wechselte im Laufe der Studie. Das heißt, im Laufe der Studie kamen neue Antibiotika, die in anderen Indikationen eingesetzt wurden, auch für Tuberkulose als Empfehlung voran, wie zum Beispiel Chinolone, die Penems, Linezolid usw. Das heißt, die Hintergrundbehandlung hat sich im Laufe der Phase II und III wesentlich verbessert im Vergleich zum Beginn der Studie. Das hat dazu geführt, dass wir letzten Endes unseren Clinical Endpoint, die Verbesserung gegenüber der vorhandenen Therapie, nicht mehr signifikant nachweisen konnten. Ein gutes Beispiel dafür sind die Konversionsraten nach zwei Monaten in der Phase II, also der älteren Studie, mit den älteren Backgroundregimen. Da waren nach zwei Monaten knapp 30 Prozent konvertiert, während in der neuen Studie, der 213, fast 50 Prozent konvertiert waren.

Sie haben Bedaquilin angesprochen. Das startet mit einem etwas anderen Studiendesign. Die fingen mit Phase II an, und das ging über in Phase III. Die hatten zum Beispiel nach zwei Monaten Konversionsraten von nur 17 Prozent. Da sieht man, dass sich gerade im Laufe unserer Phase-III-Studie die Hintergrundbehandlung wesentlich verbessert hat. Das hat zum Nachteil in unserem Studiendesign geführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Hittel. – Herr Hastedt, ist die Frage beantwortet, oder haben sie eine Nachfrage?

Herr Dr. Hastedt: Mir ging es darum, inwiefern Sie Bedaquilin heute als ein Standardtherapeutikum in dem Anwendungsgebiet sehen, über das wir hier sprechen, und inwiefern Bedaquilin in der Studie 213 eingesetzt werden konnte oder eben nicht.

Herr Dr. Hittel (ONPG): Über Standardtherapie, denke ich, brauchen wir nicht zu sprechen. Da kommt die höchste Stufe bei der WHO zum Einsatz, an erster Stelle steht das. Wir haben inzwischen gezeigt, dass sich das gut mit Delamanid verträgt. Es gibt inzwischen ausreichend Beispiele. Eingesetzt werden konnte das in der Phase III noch nicht; denn die Zulassung für Bedaquilin ist erst 2014 gekommen. Da war unsere Studie quasi schon beendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hastedt, ist Ihre Frage beantwortet?

(Herr Dr. Hastedt: Ja, vielen Dank!)

Frau Sixtensson von der FB Med, bitte.

Frau Sixtensson: Vielen Dank. – Ich habe drei Fragen, davon zwei Fragen zum Anwendungsgebiet A, mit denen ich gerne beginnen möchte. Es geht zum einen um die Charakterisierung der Studienpopulation. Wir haben gesehen, dass nur bei circa zwei Dritteln der randomisierten Patienten und Patientinnen zur Baseline der Nachweis einer MDR-TB mittels einer Flüssigkultur erbracht werden konnte. Aus welchen Gründen gelang der Nachweis der

multiresistenten Tuberkulose mittels Flüssigkultur bei dem anderen Drittel der randomisierten Population zur Baseline nicht?

Herr Dr. Hittel (ONPG): Das ist auch eine sehr gute Frage. Es gab ein Screening, bei dem die Prüfarzte geeignete Patienten ausgewählt haben, bis zu 90 Tage vor dem offiziellen Randomisierungsdatum. Das heißt, sie hatten positive Sputumproben, die auch die Resistenzen aufwiesen, oder es waren unter Umständen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie nicht angeschlagen hat, wie auch immer. Zum Datum des Einschlusses war auf jeden Fall verlangt, dass die Patienten MDR-TB nachgewiesen haben mittels Flüssigkultur oder Festkultur. Das Problem ist natürlich, dass wir zum Einschluss noch nicht wussten, ob das tatsächlich der Fall war. Erst bis zu vier Wochen später wird das Ergebnis der Kultur bekannt. So lange wurden die Patienten in der Studie behandelt. Wenn später herauskam, dass sie gar keine MDR-TB-Patienten sind, weil sie entweder keine Mikrobakterien im Sputum hatten oder nicht MDR-, sondern vielleicht nur monoresistent waren, war es dem Prüfarzt überlassen, ob er die Patienten trotzdem in der Studie gelassen hat, ob er das als sinnvoll angesehen hat. Auch der Patient musste zustimmen. Das war bei dem größten Teil der Patienten der Fall. Das heißt, der Prüfarzt hat es als sinnvoll angesehen, sie in der Studie zu belassen. Mit diesen Patienten konnten wir nur Safety-Daten gewinnen, aber keine Efficacy-Daten; denn es waren keine MDR-TB-Patienten.

Es waren am Ende in der Tat 30 Prozent. Wir haben im Laufe der Studie kurzfristig das 90-Tage-Screening auf 60 Tage verkürzt, in der Hoffnung, dass damit weniger Screening-Failures auftreten würden. Das hat aber letzten Endes nicht den großen Unterschied gebracht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Hittel. – Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Vielen Dank. – Meine nächste Frage bezieht sich auf die statistischen Analysen. Hier war spezifiziert, dass Ihr p-Wert für diverse Endpunkte mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ausgerechnet wurde. In den vorgelegten Unterlagen zur Nutzenbewertung ist leider nicht ersichtlich, welche Stratifizierungsvariablen verwendet wurden. Uns interessiert jetzt: Welche Stratifizierungsvariablen haben Sie bei dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet? Handelt es sich dabei sogar um die Randomisierungsvariablen?

Herr Dr. Hittel (ONPG): Nachdem ich Ihre Frage gesehen habe, habe ich den SAP durchgesehen. In der Tat, es ist nicht erwähnt. Aber der Test sagt uns, dass die Randomisierung und Stratifizierung angewendet wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hittel, danke schön. – Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Vielen Dank. – Dann würde ich gerne zum Anwendungsgebiet B eine Frage stellen. Das ist das Anwendungsgebiet der pädiatrischen Population. Dabei geht es um den Endpunkt Behandlungsergebnis in der Studie 233. Hier wurden unterschiedliche Ausprägungen des Behandlungsergebnisses definiert. Zwei dieser Ausprägungen waren „Heilung“ und „Behandlung abgeschlossen“. Auch hier war in den Studienunterlagen leider nicht dargelegt, welche Kriterien hinter diesen Ausprägungen liegen. War für die Heilung ein Erregernachweis in der pädiatrischen Population notwendig? Wenn dem so ist: Wann wurde dieser Nachweis erbracht? Wenn ein Nachweis nicht notwendig war: Wie grenzt sich die Kategorie „Heilung“ von der Kategorie „Behandlung abgeschlossen“ ab?

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

Herr Dr. Hittel (ONPG): Ich denke, es ist klar, dass diese Studie mit Kindern nicht das Ziel hatte, einen Behandlungserfolg zu zeigen. Das war nie der Plan. Der Plan war ausschließlich, bei Kindern Delamanid-Dosen für spezifische Alters- oder Gewichtsgruppen mittels Modellierung zu bekommen, die zu einer Plasmaexposition in Kindern führt, welche vergleichbar ist mit der Plasmaexposition in Erwachsenen nach 100 mg zweimal täglich, was als wirksame Exposition gilt. Das war das Ziel der Studie. Die Wirksamkeitsparameter, die wir erhoben hatten, haben wir mehr oder weniger als exploratorische Analysis mitlaufen lassen. Das war nie das Ziel. Wir haben es den Prüfarzten überlassen, wie sie die Behandlung an den Kindern eingeschätzt hatten.

Wir hatten nur vier Patienten zum Einschluss in die Studie 233, die sechsmonatige Studie, mit positivem Sputum nachweisen können. Bei allen vier Patienten war das Sputum nach einem Jahr negativ. Wir haben nur nach einem Jahr nachgeschaut. Bei den anderen haben wir es den Prüfarzten überlassen. Wenn keine Sputumproben da waren – was bei den meisten der Fall war –, war es die klinische Einschätzung durch die Prüfarzte mit der Gewissheit, dass keine Anzeichen für eine bakterielle Infektion da sind. Aber wir haben im Protokoll diesbezüglich nichts vorgegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hittel. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Dr. Bickel. – Herr Dr. Schönfeld ist mittlerweile zugeschaltet. Seien Sie herzlich willkommen! – Herr Bickel, bitte.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Ich wollte kurz nur etwas anmerken – die Details der Studie kenne ich nicht –: Ein klassisches Problem der Tuberkulosestudien ist schon immer, dass die eigentliche Heilung definiert ist als ein Sputum, das zum Ende der Therapie abgegeben wird, aus dem keine Tuberkulose mehr gewachsen ist. Wenn Sie aber Patienten haben – das gilt vor allem für die pädiatrische Population –, die hervorragend geheilt sind, aber überhaupt nichts mehr aushusten können und gar nicht mehr die Menge an Sputum produzieren können, sondern nur noch Spucke einschicken, was nicht tauglich ist – es muss wirklich von tief unten herauskommen –, dann können Sie den Therapieerfolg nach WHO nicht definieren. Das ist ein Problem aller Tuberkulosestudien. Das sollte man wissen. Das Nichtabgeben von Sputum kann heißen, dass der Lump nicht mehr gekommen ist oder dass es ihm so schlecht gegangen ist, dass es nicht geht, oder dass es ihm ganz hervorragend geht und er kein Sputum mehr herauskriegt. Letzteres ist erfreulicherweise meistens der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bickel. – Frau Sixtensson, sind Ihre drei Fragen beantwortet?

(Frau Sixtensson: Vielen Dank, ja!)

Danke schön. – Frau Ahrens von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

Frau Dr. Ahrens: Vielen Dank. – Guten Tag! Ich habe eine Frage zum klinischen Stellenwert: Jetzt, wo Professor Schönfeld da ist, kann er vielleicht etwas dazu sagen. Handelt es sich bei dem Setting, wo Delamanid angewendet wird, um eine rein stationäre Behandlung, oder ist das auch ambulant möglich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ahrens. – Herr Schönfeld, bitte.

Herr Dr. Schönfeld (DGP): Delamanid wird wie jedes andere orale Tuberkulosemedikament überwiegend ambulant verabreicht. Das hat unter anderem damit zu tun, dass die Community – so darf ich salopp sagen – sehr schnell dazu übergegangen ist, das so einzusetzen wie jedes andere Tuberkulosemedikament, nämlich durchaus über den Zeitraum von sechs Monaten, der durch die Zulassungsstudien vorgegeben zu sein schien, hinaus. Das heißt, wenn wir bei MDR-Tuberkulose in Richtung 18 Monate oder 24 Monate, je nach Ausprägung, behandeln, wird das Medikament bei hervorragender Verträglichkeit weiter gegeben. Das ist keine lokale Weisheit, sondern das machen inzwischen ganz viele Erfahrene so.

Ich möchte zurückkommen. Zwischen Heilung und Konversion besteht ein himmelweiter Unterschied, und zwar je resistenter die Tuberkulose, umso mehr. Einen Konversionserfolg zu erzielen, ist der klassische Surrogatparameter, damit man überhaupt in adäquater Zeit Ergebnisse vorweisen kann. Sie müssten Follow-ups von fünf Jahren einziehen, um eine Aussage über eine Heilung gerade einer MDR-Tuberkulose treffen zu können.

Sie sagten vorhin, dass Sie zwischen Follow-up und Sputumtrockenheit nicht unterscheiden können: Das wäre ein Designfehler. Wenn ein Patient kein Sputum mehr produzieren kann, und zwar aufgrund der Besserung, dann gilt er als geschlossen. Das ist eine jahrzehntelange Definition. Die habe ich vor 30 Jahren als Assistent gelernt. Von daher müsste man genau

hinschauen, ob das Protokoll eine Ungenauigkeit aufweist oder ob die klassische Definition einer Konversion eingefügt ist.

Um auf Ihre letzte Frage zurückzukommen: Natürlich wird das Ganze überwiegend ambulant eingesetzt. Es ist auch unser Wunsch, MDR-Tuberkulose-Patienten so früh wie möglich in die ambulante Therapie zu überführen, weil es extrem Compliance-fördernd ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schönfeld. – Herr Bickel.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Der Stellenwert in der ambulanten Medizin ist hoch. Man muss die Patienten über einen recht langen Zeitraum behandeln. Es sind in der Regel fünf, sechs, manchmal sieben Medikamente. Im Laufe der Therapiedauer gibt es immer wieder Unverträglichkeiten und Probleme, sodass Delamanid auf jeden Fall einen wichtigen Stellenwert hat.

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

Frau Dr. Ahrens: Vielen Dank. Professor Hecken, wenn Sie erlauben, hätte ich noch eine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne.

Frau Dr. Ahrens: Vielen Dank. – Mich würde interessieren, inwieweit sich die Erkrankung zwischen den Erwachsenen und den Kindern gleicht oder unterscheidet und ob es Unterschiede in der Therapie oder auch in der Prognose gibt.

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

Herr Dr. Bickel (dagnä): Meine Erfahrung ist sehr limitiert. Wir hatten ein paar unbegleitete Flüchtlinge, die aber nicht klassische pädiatrische Population sind, sondern im Alter von 14 bis 18 Jahren und eigentlich zu den Erwachsenen zählen. Bei den kleinen Kindern weiß ich es nicht. Ich weiß nicht, ob die pharmakokinetischen Unterschiede eine Rolle spielen. Ich meine, nein.

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

Herr Dr. Schönfeld (DGP): Was die Jugendlichen angeht, auf die Sie eben schon abgehoben haben, kann ich nur sagen: Die behandeln wir wie die Erwachsenen, mit einer entsprechend langen Therapiedauer. Was die Kinder angeht, ohne einen systematischen Überblick zu haben: So schwer wie sich die Community mit der Behandlung von präventiven, sogenannten latenten, also Minimaltuberkulosen tut, bin ich mir nicht bewusst, dass es hier eine klare Handlungsempfehlung gibt, abgesehen davon, dass bei den Kleinen die Nachweisschwierigkeit besteht und man sehr subtile oder auch moderne Instrumente einsetzen muss, um eine vernünftige Diagnose, das heißt unter Einschluss einer kulturellen Sicherung, einer kulturellen Definition der Erkrankung, aufzulegen.

Zeitliche Beschränkungen – es gibt eine lange Zusammenarbeit mit unserer kinderärztlichen Abteilung, die unsere Kinder von den Indexpatienten behandelt – gibt es aus meiner Sicht nicht, wenn, dann sind sie höchstens individuell definiert, aber nicht generell.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schönfeld. – Frau Ahrens.

Frau Dr. Ahrens: Ich hätte dazu eine Rückfrage, weil es mir nicht klar geworden ist. Unterscheidet sich der Verlauf einer multiresistenten Tuberkulose zwischen Erwachsenen und Kindern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Bickel.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Im Wesentlichen gibt es keinen Unterschied. Die Details kenne ich nicht, aber wir haben mit dem Pädiater immer wieder zu tun, wenn es Rückfragen zur Tuberkulosebehandlung bei kleinen Kindern und zum Teil Neugeborenen gibt. Wir selber behandeln die nicht; denn das ist wirklich zu komplex und einfach anders. Das muss man den Pädiatern

zugestehen. Vom Prinzip der Erkrankung ist nicht damit zu rechnen, dass es Spontanheilungsraten gibt, die wesentlich anders liegen. Natürlich gibt es Spontanheilung der Tuberkulose. Es gibt selbstverständlich auch Spontanheilung der multiresistenten Tuberkulose. Wahrscheinlich ist das bei Jugendlichen und Kindern ähnlich, bei Neugeborenen sicherlich nicht; das ist zumindest bei der Tuberkulose so. Ich bin kein Pädiater. Das ist meine Wahrnehmung, wenn wir mit den Pädiatern in Rücksprache sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bickel. – Haben Sie weitergehende Erkenntnisse, Herr Schönfeld?

Herr Dr. Schönfeld (DGP): Ich wollte nur sagen, dass sich die Behandlungsdauer sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen vor allem nach dem individuellen Resistenzmuster richtet. Wir haben in Deutschland weitestgehend komplexe Resistenzen, das heißt solche, die über das Definitionskriterium von Isoniazid- und Rifampicin-Resistenz hinausgehen. Das sind über 90 Prozent. Das bedeutet vor allem individualisierte Therapie. In der Regel bedeutet das aber auch, dass eine Resistenz, die über mehr als zwei Erstrangmedikamente hinausgeht, eine verlängerte Behandlungsdauer gegenüber der jüngsten Empfehlung mit dem WHO-Kurzzeitregime nach sich zieht. Das gilt für Kinder genauso wie für Erwachsene. Es richtet sich nach der Güte der Langzeittherapie, die man anbieten kann. Die Güte der Langzeittherapie entscheidet über die Rezidivfreiheit. Das sind alte Gesetze der Tuberkulosemedizin, die auf MDR insbesondere anzuwenden sind, weil man durch jedes Rezidiv schlechtere Behandlungsbedingungen erkaufte, zusätzliche Resistenzen usw. Das heißt, man wird unter ganz grundsätzlichen Erwägungen gerade bei Kindern, die ein langes Leben vor sich haben, umso weniger Kompromisse an die Behandlungsdauer machen als bei Erwachsenen. Das ist sehr allgemein gesprochen. Aber diese Gesetze sind anzuwenden, weil sie etwas mit Tuberkulosebakterien und dem Wirt, der Spezies Mensch, zu tun haben. Das gilt bei Kindern ganz genauso.

Es ist richtig, dass es Spontanheilung bei dieser Erkrankung gibt. Das hat man aber nie als Prinzip verfolgt. In den 80er-Jahren – das ist ganz interessant – hat man einmal die Pleuritis-tuberculosis-Patienten in Dänemark nicht behandelt, weil man gesagt hat: Das ist eine Erkrankung mit einer hohen Selbstheilungsquote. Man hat das schnell sein gelassen, weil es innerhalb der nächsten zwei Jahre viele Rezidive gegeben hat, mit anderen Organmanifestationen usw. Auf das Selbstheilungsprinzip bei der Tuberkulose wird man insbesondere bei Kindern nicht vertrauen, zumal wenn der Index ein MDR ist oder der MDR-Stand nachgewiesen ist. Das wäre sehr fahrlässig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt hat sich Herr Dr. Hittel dazu gemeldet. Herr Dr. Hittel, bitte.

Herr Dr. Hittel (ONPG): Ich wollte kurz ergänzen. Wir hatten in unserer Studie Kinder von Geburt bis 17 Jahren, in vier Gruppen eingeteilt. Wie man es auch in der Literatur liest: Je älter die Kinder werden, desto wahrscheinlicher ist eine Lungen-TB. Je jünger sie sind, desto wahrscheinlicher ist eine TB anderer Organe. Im Vordergrund stehen eine TB des CNS, des Skeletts, der Lymphknoten.

Hinsichtlich der Behandlung – auch das war Ihre Frage – unterscheidet sich die Behandlung von Kindern, wie es uns die WHO-Richtlinien sagen, nicht wesentlich von der Behandlung bei Erwachsenen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Hittel. – Frau Ahrens, Ihre Fragen sind beantwortet?

Frau Dr. Ahrens: Ja, vielen Dank. Ich nehme mit, dass es sehr große Ähnlichkeiten in der Therapie von Erwachsenen und Kindern gibt. Vielen Dank, Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ahrens. – Herr Köhler, Patientenvertretung.

Herr Köhler: Wenn man die Schwierigkeiten der Diagnosesicherung einer Tuberkulose durch eine Sputumgewinnung berücksichtigt und die Sicherung einer Heilung oder einer Konversion durch die oft fehlende Sputumgewinnung gegenüberstellt, wie kann man dann eine kindgerechte Dosierung ermitteln? Dieses Problem ist für mich kaum zu lösen. Was hat der pU getan? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Köhler. – Herr Hittel, bitte.

Herr Dr. Hittel (ONPG): Wir haben die Studie mit Kindern mit dem CHMP, dem Europäischen Wissenschaftlichen Zulassungskomitee, besprochen. Die haben ein spezielles pädiatrisches Komitee. Der Transfer der Wirksamkeit von Erwachsenen auf Kinder basiert über eine vergleichbare Plasma Exposure, das heißt 24 Stunden Area under the Curve der Plasmakonzentration während der Steady States, weil das der Parameter ist, der am nächsten wirkt oder die Wirksamkeit eines Antibiotikums anzeigt, im Falle von Delamanid AUC/MIC.

Was wir gemacht haben, war, in den Studien, wie abgesprochen, kinetische Parameter bei Kindern verschiedenen Gewichtes und verschiedenen Alters zu ermitteln und damit ein pharmakodynamisches, pharmakokinetisches Modell zu füttern, als dessen Resultat gewichtsspezifische Dosen für Kinder herauskamen, die entsprechende Plasma Exposure, wie sie in Erwachsenen wirksam sind, vorhersagen. Das war das Prinzip der pädiatrischen Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hittel. – Herr Köhler, sind Sie damit zufrieden?

Herr Köhler: Ich hätte eine Nachfrage: Wie viele Kinder waren in der Gruppe zwischen sechs und zwölf Jahren eingeschlossen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hittel.

Herr Dr. Hittel (ONPG): Es waren sechs Kinder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Köhler.

Herr Köhler: Danke. – Da sind Plasmaproben entnommen und bestimmt worden?

Herr Dr. Hittel (ONPG): Ja.

Herr Köhler: Oder ist das theoretisch ermittelt worden?

Herr Dr. Hittel (ONPG): Plasmaproben wurden nach einem regelmäßigen Schema entnommen, um das pharmakokinetische Modell mit Daten zu füttern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Köhler, zufrieden?

Herr Köhler: Und die hat man im Verlauf der Heilung oder der Konversion bestimmt? Denn Tuberkulosebehandlung ist in der Regel eine Langzeitbehandlung.

Herr Dr. Hittel (ONPG): Nur solche Kinder wurden in die Studie eingeschlossen, die nach Einschätzung des Prüfarztes zur MDR-TB-Behandlung anstanden. Das heißt, entweder hatten sie ein positives Sputum oder andere Gewebsproben oder im Indexfall in der Familie oder im näheren Umfeld der MDR-TB, und die Kinder hatten ein entsprechendes Symptom gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Köhler, zufrieden?

Herr Köhler: Ist das auch nach zwei Jahren noch erfolgt, oder ist das nur innerhalb eines kurzen Zeitraums erfolgt?

Herr Dr. Hittel (ONPG): Sie wurden 24 Monate behandelt. Nach weiteren sechs Monaten hat der Prüfarzt den endgültigen Behandlungserfolg beurteilt. Das war da das Procedere.

(Herr Köhler: Danke!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Köhler. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die

Möglichkeit geben, wenn er es möchte, aus seiner Sicht die letzten 45 oder 47 Minuten zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Herr Dornheim?

Herr Dornheim (ONPG): Gerne. – Ich würde nicht viel zusammenfassen. Ich würde vieles von dem Gesagten und die Fragen und Antworten so stehen lassen. Ich denke, es war eindeutig. Wir sehen, dass Delamanid in der Behandlung der Tuberkulose für Erwachsene sowie für Kinder und Jugendliche eine bedeutende Wirkung hat. Wir sehen allerdings auch ganz klar, dass die Erfahrung bei Kleinstkindern in Deutschland sehr gering ist, weil die Patienten extrem schwierig zu diagnostizieren sind und es in Deutschland glücklicherweise sehr wenige ganz junge Patienten gibt. Das ist einer der Aspekte, auf die ich in meinem Eingangsstatement hingewiesen habe. Unser Fokus liegt auf den Hoch-MDR-TB-Ländern. Daher kommt unsere Zusammenarbeit mit der WHO, unsere Zusammenarbeit mit den NTPs, National Treatment Programs, in Südafrika, Indien, den High Burden Countries, Russland, Ukraine – was uns gerade, wie Herr Bickel sagte, sehr nahegeht. Wir beobachten die Situation natürlich sehr genau und arbeiten mit den bekannten Gruppen, die sich dem Kampf gegen Tuberkulose verschrieben haben, gemeinsam, um die eintreffenden Flüchtlinge rechtzeitig auf dem Weg zu begleiten. Das liegt uns am Herzen. In diesem Sinne danke ich Ihnen allen herzlich für das heutige Gespräch. Wenn noch weitere Fragen bestehen, können die gerne im Anschluss noch adressiert werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dornheim. Herzlichen Dank an Herrn Dr. Bickel und an Herrn Schönfeld, dass sie uns als Experten zur Verfügung gestanden und Fragen beantwortet haben, danke an diejenigen, die ihrerseits Fragen gestellt haben. Was hier besprochen worden ist, wird selbstverständlich in unsere Entscheidung einfließen und abgewogen werden müssen. Denjenigen, die uns jetzt verlassen, wünsche ich einen schönen Resttag.

Damit können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 14:21 Uhr