

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Bedaquilin (D-970)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 11. Dezember 2023
von 16:21 Uhr bis 17:01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Hilgard
Herr Dr. Sindern
Herr Brand-Weiner
Herr Laufenberg

Angemeldeter Teilnehmender für das **Forschungszentrum Borstel:**

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Lange

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V. (dagnä):**

Herr PD Dr. Bickel

Angemeldeter Teilnehmender für das **Universitätsklinikum Köln, CMMC:**

Herr PD Dr. Dr. Rybniker

Angemeldeter Teilnehmender für das **Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e. V. (DZK)**, für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie e. V. (DGP):**

Herr Dr. Otto-Knapp

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Dies ist heute die achte Anhörung. Zunächst einmal Entschuldigung, dass Sie 20 Minuten warten mussten. Wir sprechen über Bedaquilin, ein Orphan, Neubewertung nach Fristablauf. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 1. November dieses Jahres. Wir sprechen über die Indikation multiresistente Tuberkulose. Wir haben schriftliche Stellungnahmen, bezogen auf die Dossierbewertung, vom pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag bekommen, vom Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V. Als Einzelstellignehmer haben wir eine Stellungnahme von Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. Christoph Lange vom Forschungszentrum Borstel und von Herrn Privatdozent Dr. Dr. Jan Rybniker vom CMMC bekommen. Als Verband hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir Wortprotokoll führen und das entsprechend dokumentiert sein muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Hilgard, Herr Brand-Weiner und Herr Laufenberg zugeschaltet, vom Forschungszentrum Borstel Herr Professor Dr. Dr. h. c. Lange, von der dagnä Herr Privatdozent Dr. Bickel, vom Universitätsklinikum Köln Herr PD Dr. Dr. Rybniker, vom DZK Herr Dr. Otto-Knapp sowie vom vfa Herr Dr. Rasch.

Ich schlage vor, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer kurz einführt. Ich vermute, Sie machen das, Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Das mache ich sehr gerne, vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, bevor ich die aus unserer Sicht heute wichtigsten Punkte zusammenfasse, stelle ich Ihnen die Kollegin und die Kollegen vor. In der Abteilung Medizin ist Frau Dr. Gudrun Hilgard unter anderem für Bedaquilin verantwortlich und heute für alle medizinischen Fragen zuständig. Das Nutzendossier haben Herr Patrick Brand-Weiner und Herr Jan Laufenberg geschrieben. Mein Name ist Jörn Sindern. Ich leite bei Janssen die für Nutzenbewertung zuständige Abteilung.

Die Tuberkulose ist die häufigste zum Tode führende bakterielle Erkrankung. Weltweit erkranken jedes Jahr über 10 Millionen Menschen daran. Die Einführung von Bedaquilin vor fast zehn Jahren war nicht nur die erste bedeutsame medikamentöse Neuentwicklung nach 40 Jahren, sondern dank Bedaquilin können heute deutlich effektivere Therapieregime für die besonders schwer zu therapierende multiresistente Tuberkulose zusammengestellt werden. Heute wird Bedaquilin sowohl von der WHO als auch der deutschen Leitlinie als fester Bestandteil jeglicher Therapieregime für die MDR-TB empfohlen.

Der Empfehlung in der Leitlinie liegt die Evidenz aus mehreren RCTs zugrunde. Dabei wurden viele Regime, die in der Zusammenstellung der pharmakologischen Optionen und der Therapiedauer variieren, untersucht. Die Studien haben gezeigt, dass Regime mit Bedaquilin den Regimen ohne Bedaquilin überlegen sind.

Bereits die Zulassung erfolgte auf der Grundlage einer RCT, der Studie C208. Diese Studie war Grundlage der ersten Nutzenbewertung im Jahre 2019, in der ein bedeutsamer Zusatznutzen von Bedaquilin festgestellt wurde. Der G-BA hat damals insbesondere aufgrund des Endpunkts Heilung einen beträchtlichen Zusatznutzen beschlossen.

Bei insgesamt beeindruckenden Resultaten hatte die C208 eine Frage offengelassen. Es kam im Bedaquilin-Arm zu mehr Todesfällen als im Kontrollarm. Ein Kausalzusammenhang mit der Bedaquilin-Behandlung war ungesichert. So steht es derzeit auch in der Fachinformation.

Um in dieser offenen Frage zu einer abschließenden Bewertung zu kommen, haben damals sowohl die EMA als auch der G-BA die Vorlage der Daten aus der RCT STREAM Stage 2 angefordert.

In der Nutzenbewertung, die heute Gegenstand der Anhörung ist, wird die Frage gestellt, warum in der STREAM Stage 2 Bedaquilin über 40 Wochen gegeben wurde. Die Antwort ergibt sich aus einer wichtigen Forschungsfrage, die mit der Studie untersucht wird. Das ist die Frage, wie die Therapiedauer insgesamt verkürzt werden kann. Diese Frage lag bereits der Vorgängerstudie STREAM Stage 1 zugrunde. Es hatte sich zuvor gezeigt, dass nur etwas weniger als 60 Prozent von Patienten das damals von der WHO empfohlene Regime mit einer Therapiedauer von 120 Wochen abgeschlossen haben. Es bestand daher ein hoher medizinischer Bedarf nach wirksamen und sicheren Regimen in der MDR-TB bei gleichzeitig kürzerer Gesamttherapiedauer. Dabei wurde das damals neue und hochwirksame Bedaquilin zu einem wichtigen Bestandteil der untersuchten Regime, um diesen Bedarf zu decken. So kam es, dass die in der Studie STREAM Stage 2 untersuchten Regime zwar insgesamt kürzer sind als das in der Zulassungsstudie C208 verwendete, aber gleichzeitig Bedaquilin mit 40 Wochen länger gegeben wurde als in der C208, in der Bedaquilin über 24 Wochen verabreicht wurde. Das 24-Wochen-Regime war Grundlage der Fachinformation von Bedaquilin. So erklärt sich die 40-wöchige Gabe von Bedaquilin in der STREAM Stage 2.

Die Unterschiede zwischen den Studiendesigns der Studien STREAM Stage 2 und C208 sowie etwaige damit verbundene Limitationen der STREAM Stage 2 waren zum Zeitpunkt der eben genannten Beauftragung durch die EMA bzw. die Befristung des G-BA auf die Ergebnisse der STREAM Stage 2 bekannt. Aber für die Beantwortung der offenen Frage des Ungleichgewichts der Todesfälle kann aus unserer Sicht die Studie ohne Einschränkung herangezogen werden. Denn wenn Bedaquilin bei einer 24-wöchigen Gabe mit einem höheren Mortalitätsrisiko verbunden sein sollte, sollte sich das erst recht bei einer 40-wöchigen Gabe zeigen.

In der STREAM Stage 2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Mortalität. Es waren im Bedaquilin-Arm sieben Ereignisse unter 150 Patienten und im Kontrollarm vier unter 141.

Es liegen drei weitere RCTs mit Bedaquilin vor, welche ebenfalls nicht für eine erhöhte Mortalität sprechen. In den drei Studien TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE, die wir im Dossier ergänzend vorgelegt haben, findet sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Mortalität. In der TB-PRACTECAL sind es drei Fälle unter 400 Bedaquilin-Patienten, hingegen sieben von 152 Patienten im Kontrollarm. In der Studie NExT sind es mit je vier gleich viele. In der DELIBERATE-Studie gibt es keine Todesfälle unter Bedaquilin.

Weil Therapiedauer und Zusammenstellung der Therapieregime ein andauerndes und intensives Forschungsgebiet sind, unterscheiden sich alle Studien im Design. Aber da Bedaquilin nicht kürzer als 24 Wochen gegeben wird, ist die Evidenz aus der STREAM Stage 2 und den anderen genannten Studien für den Endpunkt der Mortalität, um den es hier geht, frei von Limitationen. Die STREAM Stage 2 kann daher als bewertungsrelevant für diesen Endpunkt angenommen werden. Die weiteren RCTs können für die Mortalität ergänzend herangezogen werden, auch wenn diese lediglich in publizierter Form vorliegen, zumal der Endpunkt ein objektiver Endpunkt ist.

Wir haben der EMA die Ergebnisse der Studie STREAM Stage 2 in diesem November übermittelt und dabei die Streichung des Satzes bezüglich des Ungleichgewichts in der Mortalität in Kapitel 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, in der Fachinformation beantragt.

Zudem wird die STREAM Stage 2 in Kapitel 5.1 dargestellt. Mit der Einreichung der konfirmatorischen Phase-III-Studie STREAM Stage 2 bei der EMA erfüllt Janssen die Voraussetzung für die Umwandlung von einer bedingten zu einer regulären Zulassung. Die Studie ist damit insofern auch zulassungsbegründend.

Der in der Nutzenbewertung von 2019 festgestellte bedeutende Vorteil von Bedaquilin spiegelt sich in den genannten und im Dossier eingereichten RCTs wider. Wir sehen aus den Studien und der Evidenz aus fast zehn Jahren keinen Hinweis auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter Bedaquilin. Die einzig offene Frage bezüglich der Mortalität lässt sich nun abschließend beantworten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Ich habe eine Frage an die Kliniker, damit wir auf den neuesten Stand kommen. Wie sieht derzeit der Therapiestandard bei der Behandlung der multiresistenten Tuberkulose in Deutschland aus? Welche Rolle spielt Bedaquilin – Herr Sindern hat es gerade angesprochen –, und über welchen Zeitraum wird es in der Regel angewendet? – Wer möchte beginnen? – Vielleicht Herr Professor Lange.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Lange (FZ Borstel): Gerne. – Wir haben in der Zeit von 2015 bis 2021, solange die Medizinische Klinik in Borstel noch existent war, circa 150 Patienten mit einer multiresistenten Tuberkulose behandelt. Bis auf vielleicht zwei oder drei haben alle Bedaquilin-basierte Therapien bekommen. Bedaquilin ist heute das Rückgrat einer jeden MDR-TB-Therapie, wenn es keine Bedaquilin-Resistenz gibt. Es gibt einen systematischen Review, basierend auf Daten von ungefähr 10.000 individuellen Patientendaten der Erstautorin Lan in „The Lancet Respiratory Medicine“. Die kommen zu dem Schluss, dass unter allen Medikamenten zur Zweitlinientherapie der Tuberkulose das Bedaquilin die geringsten Nebenwirkungen hat. Die Nebenwirkungen, die auftreten, sind kosmetische Nebenwirkungen. Es ist eine Verlängerung der PQ-Zeit, ohne dass es klinische Korrelate gibt. Man sucht händeringend in der Literatur nach kardialen Ereignissen, die mit dieser PQ-Zeit-Verlängerung einhergehen. Es gibt bis auf eine Handvoll Fälle weltweit seit 2014 eigentlich keine.

Sie fragen zu dem Standard. Es ist heute das beste Medikament in der Tuberkulosetherapie. Es ist das Rückgrat einer jeden MDR-TB-Therapie, wenn das Medikament verfügbar ist. Man setzt es in Deutschland in der Regel länger als sechs Monate ein. Die Zulassung ist für sechs Monate. In den alten Therapieregimen wird es noch 18 Monate gegeben. Die neuen Therapieregime, die von der WHO seit Dezember 2022 favorisiert sind, laufen über sechs Monate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lange. – Herr Bickel oder Herr Rybniker, eine Ergänzung oder Zustimmung?

Herr Dr. Bickel (dagnä): Von meiner Seite eher eine praktische Aussage. Wir haben in den letzten Jahren bedeutend weniger MDR-Patienten behandelt. Es sind nur wenige Fälle. Wir waren aber sehr froh, dass Bedaquilin und jetzt die neueren Kombinationen, die jüngst in der WHO- und der deutschen Empfehlung gegeben werden, zur Verfügung stehen. Denn wir können jetzt für sechs, vielleicht neun Monate therapieren, wo wir früher eine Therapie 18 bis 20 Monate durchführen mussten und die vor allem intravenös oder intramuskulär täglich über mehrere Monate gegeben werden musste. Das ist bei jungen Leuten oftmals möglich, es ist auch ambulant abbildbar, geht aber mit den entsprechenden Komplikationen, Problemen und dem logistischen Aufwand einher. Auch die Dauer der Überwachung ist zu nennen. Die neueren Therapieregime können ausschließlich in Tablettenform gegeben werden. Es ist eine deutlich kürzere Therapiedauer. Das macht es für uns in der ambulanten Medizin wesentlich einfacher, die Therapie zu überwachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Bickel. – Herr Dr. Rybniker.

Herr Dr. Dr. Rybniker (CMMC): Vielen Dank. – Ich möchte meinen Vorrednern in allen Punkten zustimmen. Wir behandeln jetzt gerade auf der Station in der Uniklinik Köln, auf der ich zuständig bin, drei Patientinnen mit einer multiresistenten Tuberkulose, die das Medikament erhalten. Vielleicht einen letzten Punkt dazu. Das Medikament erlaubt uns viel größere Freiheiten bei der Koadministration von anderen Substanzen, gerade bei den Patientinnen und Patienten, die eine HIV-Koinfektion haben. Da gab es früher mit dem Standard of Care der komplett sensiblen Tuberkulose, dem Rifampicin, immer Probleme. Tatsächlich ist das mit

den neuen Bedaquilin-haltigen Regimen nicht mehr der Fall. Somit ist das für uns in der Behandlung dieser Patienten ein großer Schritt nach vorne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Rybniker. – Jetzt schaue ich in die Runde: Patientenvertretung, Bänke, Fachberatung Med, Fragen? – Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben gesagt, dass Sie Mitte November bei der EMA eingereicht haben, diesen Satz zu streichen, auf der Grundlage der Daten, die Sie nachgereicht haben. Wann ist mit einer Entscheidung der EMA zu rechnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern, kann man das sagen?

Herr Dr. Sindern (Janssen): Wir erwarten die Opinion der EMA am 22. Februar 2024.

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

Frau Bickel: Also quasi in Kürze.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, in zehn Wochen. – Frau Ludwig, GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Ich habe zwei Fragen, eine an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in der Einleitung etwas zu dem 40-wöchigen Therapieregime gesagt. Ich konnte das nicht 100-prozentig nachvollziehen. In der Fachinformation steht: 24 Wochen. In der Studie STREAM Stage 2 wurde das Regime bei allen Patienten 40 Wochen durchgeführt. Können Sie uns erläutern, warum Sie diese lange Therapiedauer für alle Patienten gemacht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Laufenberg, bitte.

Herr Laufenberg (Janssen): Danke sehr. – Wie in den einleitenden Worten von Herrn Sindern ausgeführt, war es das Ziel der STREAM-Stage-2-Studie, eine verkürzte MDR-Gesamttherapie zu untersuchen. Dabei wurde allerdings Bedaquilin länger gegeben. Vielleicht noch ergänzend: Grundsätzlich ist eine längere Gabe von Bedaquilin durch die Fachinformation nicht ausgeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu meldet sich noch Herr Professor Lange.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Lange (FZ Borstel): Vielleicht ganz kurz zur Erklärung für Frau Ludwig. Ich war etwas verwundert, dass man die STREAM-2-Studie nahm, um die Bewertung durchzuführen. Die ist inzwischen von gestern. Es gibt zwei Studien, die die WHO informiert haben. Ich sitze in dem WHO-Gremium, das darüber beraten hat. Das ist die ZeNix-Studie und die TB-PRACTECAL-Studie, letztere von MSF, die andere von TB Alliance. Basierend auf den Daten dieser Studien wurde das sechsmonatige Therapieregime mit Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid plus Moxifloxacin, wenn die Bakterien Flourchinolon-sensibel sind, oder ohne Moxifloxacin, wenn es da Resistenzen gibt, 2022 im Frühjahr zunächst als Preliminary Recommendation von der WHO ausgegeben und im Dezember 2022 als Guideline, also als Leitlinie von der WHO empfohlen. Deshalb waren die Daten von der STREAM-2-Studie bekannt. Da die aber das Problem haben, dass man initial bei dem kürzeren Regime noch Kanamycin gibt, was von der WHO inzwischen gar nicht mehr empfohlen wird, und eine Hochdosis Isoniazid gibt, was in Westeuropa praktisch keine Wirkung hat. Weil alle Bakterien eine Mutation in Position katG 315T haben, die eine Hochresistenz gegenüber Isoniazid machen, spielt dieses Regime für unsere Breiten eigentlich keine Rolle. Es ist auch nicht oral, sondern hat für die ersten zwei Monate eine injizierbare Substanz, nämlich Kanamycin. Das heißt, die neuen Therapieempfehlungen, die seit 2022 kursieren und die weltweit ziemlich Anwendung finden, basieren gar nicht mehr auf der STREAM-2-Studie, sondern sie basieren auf TB-PRACTECAL und ZeNix.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig, Nachfrage dazu?

Frau Dr. Ludwig: Okay, das konnte ich verstehen. Die neueren Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend eingereicht, weil kein vollständiges Studienprotokoll vorliegt. Deswegen konnten wir uns das nicht genau anschauen. – Zur Therapiedauer. Es geht darum: Können wir uns die STREAM-2-Studie genauer anschauen oder nicht? Ich habe aus den einleitenden Worten und auch eben mitgenommen, dass Sie früher deutlich länger therapiert haben, 18 Monate. Jetzt geht es dahin, sechs bis neun Monate zu therapieren. Das würde am ehesten dem aktuellen Therapiestandard entsprechen, aber dann in einer anderen Kombinationstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Mit einer längeren Zeit der Gabe des hier in Rede stehenden Wirkstoffs – so habe ich insbesondere Herrn Professor Lange verstanden –, weil verschiedene zum Zeitpunkt der alten Studie eingesetzte Wirkstoffe im hiesigen Versorgungskontext teilweise ihre Wirksamkeit verloren haben und weil man sagt, länger als sechs Monate den hier in Rede stehenden Wirkstoff, doppelt so lange, als wir ihn uns beim letzten Mal angeschaut haben, und dafür insgesamt die Therapie verkürzen. So habe ich es verstanden.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Lange (FZ Borstel): Standard ist heute sechs Monate bei den allermeisten Patienten, die Zugang zu den Medikamenten haben, die in dem von der WHO empfohlenen Therapieregime von sechs Monaten drin sind, das heißt BPaL-M, Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin. Sie bekommen eine sechsmonatige Therapie, wenn sie älter als 14 Jahre sind und wenn keine XDR-TB vorliegt. Die XDR-TB ist so definiert, dass eine Bedaquilin-Resistenz und/oder eine Linezolid-Resistenz vorliegt, wenn die Bakterien resistent gegenüber Rifampicin und Flourchinolon sind. Das ist ein bisschen kompliziert, aber es zeigt, dass die Bedaquilin-Resistenz inzwischen Eingang in die XDR-TB-Definition der Weltgesundheitsorganisation gefunden hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich bin doch ein bisschen verwirrter. Ich hatte eben verstanden, dass es bei der STREAM 2 darum ging, die Sockeltherapie zu verkürzen. Ist das richtig? Sie haben zwar das Bedaquilin länger eingesetzt, aber die Sockeltherapie sollte verkürzt werden. Oder habe ich das jetzt falsch verstanden?

Ist die Studie STREAM überholt oder die 208? Ich habe eben den Kliniker so verstanden, dass die STREAM-Studie überholt ist. Was ist mit der Studie 208, was die Sockeltherapie angeht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Lange.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Lange (FZ Borstel): Die Studie 208 ist im Prinzip aktuell, aber es wurde ein Begleitmedikament, das Linezolid, in einer Dosis von 1200 mg täglich über sechs Monate gegeben. Die hatten 90 Prozent erfolgreiche Therapie, aber auch 80 Prozent der Patienten, die schwere Nebenwirkungen hatten, vor allen Dingen Polyneuropathien, also handschuhförmiger und sockenförmiger Verlust der Empfindlichkeit, wie beim Diabetes. Dann hat man dasselbe noch einmal in einer neuen Studie gekocht, die ZeNix heißt. Man hat eine Dosisfindung und eine Dauer der Dosis von dem Begleitmedikament Linezolid genommen und ist bei 600 mg pro Tag über sechs Monate herausgekommen. An der Bedaquilin-Dosis und an der Pretomanid-Dosis aus der Studie 208 hat sich nichts geändert. Die ist nur, was die Dosis des Linezolid betrifft, überkommen. Die ZeNix-Studie und auch die TB-PRACTECAL-Studie sind zu 90 Prozent zu einem erfolgreichen Therapieende gekommen.

Die STREAM-2-Studie hat, wie ich eben schon ausgeführt habe, quasi keine Praktikabilität mehr, weil sie zwar auch zu mehr oder minder 90 Prozent zu einem erfolgreichen Therapieergebnis kommt, aber nur in Kombination des Bedaquilins mit einem injizierbaren Medikament, Kanamycin, entweder i. v. oder intramuskulär für die ersten zwei Monate, plus die Hochdosis Isoniazid. Zu dem gleichen Ergebnis kommt man mit einer Kombination mit anderen Medikamenten, nämlich Pretomanid und Linezolid und Moxifloxacin, auch zu 90 Prozent.

Deswegen hat die WHO gesagt: Lieber keine injizierbaren Medikamente, kein Hochdosis-Isoniazid. An Bedaquilin als Backbone, als Rückgrat, hat sich gar nichts geändert. Alle diese Therapien basieren auf einer Bedaquilin-Therapie, auf einem Bedaquilin-Rückgrat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lange. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Es bleibt die Frage nach der Dauer. 40 Wochen waren es in der STREAM-Studie. Herr Sindern hat ganz am Anfang gesagt, Ziel der Studie war es, das zu verkürzen. Aber eigentlich – darüber ist auch Frau Ludwig gestolpert – ist verlängert worden. Ging es um die Verkürzung der Sockeltherapie, oder welche Frage sollte beantwortet werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): In der Tat sind es zwei Therapiedauern. Das eine ist die Dauer der Gabe von Bedaquilin, und das andere ist die Gesamttherapiedauer. Letzteres sollte verkürzt werden, um insgesamt zu einer kürzeren Therapiedauer zu kommen. In der Studie STREAM Stage 2 wurde die Gabe von Bedaquilin auf 40 Wochen verlängert im Vergleich zur C208.

Vielleicht als Anmerkung. Die Studie STREAM Stage 2 haben wir eingereicht, weil die Befristung auf diese Studie erfolgt ist, weil sie von der EMA als konfirmatorische Phase-III-Studie angesehen wird, weil aus der C208 die offene Frage des Ungleichgewichts der Todesfälle sowohl von der EMA als auch vom G-BA gestellt worden ist. Deswegen haben wir diese Studie in den Mittelpunkt gestellt und halten sie für diese Frage für bewertbar. Die Wirksamkeit von Bedaquilin selbst ließ sich aufgrund von C208 schon in der ersten Nutzenbewertung zusammenfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Lange, ich glaube, es ist alles gesagt.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Lange (FZ Borstel): Die Verwirrung liegt vielleicht daran, dass es in der STREAM-2-Studie quasi vier Arme gab. Der eine ist neun Monate und hat in den neun Monaten tatsächlich keine injizierbaren Medikamente. Der sechsmonatige Arm hat das injizierbare Medikament über die ersten zwei Monate. Beide sind Bedaquilin-basiert. Die kürzere Therapie war sogar noch ein bisschen besser. Daher kommt vielleicht die Verwirrung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: In meiner zweiten Frage geht es um den Tausch von Moxifloxacin und Levofloxacin. In der Studie STREAM Stage 2 wurde Moxifloxacin gegen Levofloxacin ausgetauscht. Das sind unterschiedliche Wirkstoffe. Ich habe versucht, nachzuforschen. In vivo scheinen sie zumindest bei der Tuberkulose halbwegs gleich wirksam zu sein. In vitro gibt es unterschiedliche Daten dazu. Vielleicht können die Kliniker zu der Wirksamkeit bei der Tuberkulose und auch zum Sicherheitsprofil von beiden Wirkstoffen etwas sagen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte, wer kann? – Das Gedränge ist richtig groß.

Herr Dr. Dr. Rybniker (CMMC): Ich kann das gerne kommentieren. – Wir können laut Leitlinie beide Substanzen verwenden, wie wir möchten. Wir müssen auf die Interaktionen schauen. Zum Beispiel gibt es häufig die Situation, dass wir bei der Standardtuberkulose aufgrund von Nebenwirkungen ein Fluorchinolon verwenden möchten, zusammen mit Rifampicin. Dann müssen wir Levofloxacin verwenden, weil es dort Interaktionen gibt. Sonst verwenden wir Moxifloxacin. Diese Beschreibung in der Leitlinie zeigt, dass wir beide Substanzen verwenden können. Letzten Endes sind sie austauschbar. Es gibt ganz gute vergleichende Studien zwischen Moxifloxacin und Levofloxacin, die bei der Tuberkulose zum selben Ergebnis kommen, nämlich dass man beide Medikamente austauschen kann. Ich habe eine in meiner Bewertung zitiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Rybniker. – Herr Professor Lange.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Lange (FZ Borstel): Was Herr Dr. Rybniker sagte, kann ich bestätigen. Es gibt aktuell eine noch nicht veröffentlichte Arbeit, die vor 14 Tagen bei der International Union Against Tuberculosis and Lung Disease von Ärzten ohne Grenzen gezeigt wurde, der endTB Trial. Die haben unterschiedliche Arme einmal mit Moxifloxacin und einmal mit Levofloxacin und kommen zu ganz ähnlichen Therapieergebnissen. Bei allem, wo man geschaut hat, was vergleichbar ist, sind sie in ihrer Effektivität relativ vergleichbar. Das führt dazu, dass bei den Therapieempfehlungen der Tuberkulose das ein bisschen durcheinandergeht. Zum Beispiel hat man in dem BPaL-M-Regime das M, also Moxifloxacin, und nicht Levofloxacin und auch keine Wahl, weil nur das Moxifloxacin untersucht wurde. Wenn man sich die Therapie der Isoniazid-monoresistenten Tuberkulose anschaut, hat man nur Levofloxacin, aber nicht Moxifloxacin in den Therapieempfehlungen. Da hätte man Rifampicin, Levofloxacin, Pyrazinamid, Ethambutol über sechs Monate, weil nur dieses Regime angeschaut wurde und nicht ein vergleichbares Regime mit Moxifloxacin. Manchmal ist es so, manchmal ist es anders herum, je nachdem, welche Medikamente in den Studien verwendet wurden. Wenn man die seltene Situation hat, dass es verschiedene Arme gab, der eine Moxifloxacin und der andere Levofloxacin hatte, war das kaum vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Otto-Knapp, bitte.

Herr Dr. Otto-Knapp (DZK): Zu Moxifloxacin und Levofloxacin ist eigentlich alles gesagt. Ergänzend kann ich vielleicht anführen, die QT-Zeit-Verlängerung ist bei Moxifloxacin vielleicht etwas stärker. Die Wirksamkeit ist gleich. Die Entscheidung, ob Moxifloxacin oder Levofloxacin, fällt der Kliniker eher aufgrund von Abwägungen, was die QT-Zeit, die Abbauewege und die Interaktionen angeht, wie gerade schon erwähnt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Otto-Knapp. – Frau Frank von der FB Med.

Frau Frank: Ich habe eine Frage an den pU hinsichtlich der STREAM-Stage-2-Studie. Sie sagen, man kann länger als 40 Wochen geben, aber Sie ziehen die Studie selber für den Zusatznutzen nicht heran. Jedoch möchten Sie für den Endpunkt Mortalität die Studie berücksichtigen. Können Sie dazu bitte noch ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Für den Endpunkt Mortalität ist die Studie ohne Limitation heranzuziehen. Das hatte ich eingangs gesagt. Was alle anderen Fragen der Nutzenbewertung angeht, wäre tatsächlich genau zu schauen, inwieweit – jetzt bin ich sehr formal – die Abweichungen im Vergleich zur Fachinformation zu berücksichtigen sind. Das müsste man sich anschauen. Für die einzig offene Frage, die sich nach der ersten Nutzenbewertung und auch für die EMA ergeben hat, die Frage der Mortalität, lässt sich die Studie heranziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sindern. – Frau Frank, bitte.

Frau Frank: Danke schön. – Dann hätte ich eine Frage zur Mortalität in der C208. 40 Prozent haben die Studie vorzeitig abgebrochen. Uns fehlen Angaben zu allen zensierten Personen und den Zensierungsgründen in der Studie. Können Sie uns bitte sagen, wie hoch der Anteil der Personen ist, die die Studie abgebrochen haben und eine Nachverfolgung abgelehnt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann man dazu etwas sagen? – Herr Brand-Weiner hat sich gemeldet.

Herr Brand-Weiner (Janssen): Es waren insgesamt 60 Patienten, die in der Studie C208 die Studie abgebrochen haben. Wie im CSR angegeben, wurde ein Großteil dieser Patienten, und zwar 40, für das Gesamtüberleben weiter beobachtet.

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

Frau Frank: 40 Personen wurden nachverfolgt, auch wenn sie die Studie abgebrochen haben. – Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Lange hat sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Lange (FZ Borstel): Vielleicht darf ich die Daten zu dem vermeintlich erhöhten Mortalitätsrisiko aus der TMC207 in Beziehung setzen. Das Landesgesundheitsministerium von Südafrika hat Daten von knapp 19.000 Patienten mit multiresistenter und extensiv resistenter Tuberkulose. Knapp 18.000 hatten keine Bedaquilin-basierte Therapie bekommen, und etwas mehr über 1.000 haben eine Bedaquilin-basierte Therapie bekommen. Das Überleben ist der härteste Endpunkt. Diese Studie ist einmalig in der Tuberkulose. Sowohl Patienten mit MDR-TB als auch Patienten mit XDR-TB, die Bedaquilin-basierte Therapien bekommen haben, hatten einen Mortalitätsvorteil. Daraufhin hat das Land Republik Südafrika noch vor der Weltgesundheitsorganisation gesagt: Alle Patienten mit multiresistenter Tuberkulose bekommen aufgrund dieser sehr soliden Datenlage in unserem Land eine Bedaquilin-basierte Therapie. Die Weltgesundheitsorganisation ist erst im Nachgang dazu gekommen und hat gesagt: Das, was Südafrika macht, das empfehlen wir – das war 2019 – jetzt weltweit. Es ist für unser Fachgebiet eine ungewöhnliche Situation, dass man Daten zum Mortalitätsvorteil hat. Das ist mit keinem Medikament bisher so gezeigt worden, zumindest nicht in den letzten 20 Jahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lange. – Herr Dr. Otto-Knapp.

Herr Dr. Otto-Knapp (DZK): Ich würde gerne ergänzen. Die TB-PRACTECAL-Studie, auch eine randomisierte Studie, leider Open Label, wurde im Dossier mit angegeben. Dazu gab es die Veröffentlichung, aber nicht die Studiendaten zu sehen. Diese randomisierte Studie hat keine Sicherheitssignale für Kardiotoxizität ergeben, was das Bedaquilin angeht. Das ist die Studie, die zur Empfehlung von BPaL-M in Deutschland und weltweit geführt hat. Die Sicherheitsdaten für das Bedaquilin waren hier auch hervorragend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diesen Hinweis, Herr Otto-Knapp. – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Herr Sindern, wenn Sie möchten, erhalten Sie noch einmal das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Vielen Dank. – Es war ein Ritt durch zehn Jahre Evidenz in der Tuberkuloseforschung. Ich glaube, man hat gesehen, es ist ein dynamisches Forschungsfeld. Ich denke nicht, dass ich alle Details zusammenfassen kann. Was sich unter dem Strich zeigt, ist, dass Bedaquilin – das ist deutlich geworden – aufgrund von Wirksamkeit, aufgrund von Sicherheit heutzutage ein fester Bestandteil aller Regime in der MDR-TB ist. Es ist gesagt worden, es ist das Rückgrat der MDR-TB. Alle Studien stützen diese Sichtweise. Somit kann die offene Frage der Mortalität oder des möglichen Mortalitätsrisikos abschließend bewertet werden. Es besteht kein Mortalitätsnachteil. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Sindern, herzlichen Dank an unsere klinischen Experten dafür, dass sie uns noch zu so später Stunde Rede und Antwort gestanden haben! Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, bei unserer Entscheidungsfindung selbstverständlich berücksichtigen. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Für diejenigen, die wir nicht mehr sehen: Frohe Weihnachten, einen guten Rutsch! Im nächsten Jahr gibt es neue AMNOG-Verfahren. Dann sehen wir uns mit Sicherheit wieder.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 17:01 Uhr