



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Block 2: Hot Topic TB Therapie Verfügbarkeit von TB-Medikamenten - regulatorische Perspektive

Dr. Nils Lilienthal, Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte (BfArM)



Inhaltsverzeichnis

1. Was ist nötig, damit ein (Tb-) Patient in Deutschland die erforderliche Therapie erhält?
2. Was sind regulatorische Probleme, die erschweren, dass Patienten die Therapie erhalten?
3. Welches sind die Lücken in der Versorgung und was können wir dagegen tun?
4. Warum ist es so schwierig die Lücken in der Versorgung zu schließen?

Was ist erforderlich, um die Verfügbarkeit von Medikamenten sicherzustellen?



Forschung & Entwicklung

Herstellung

Zulassung

Vermarktung

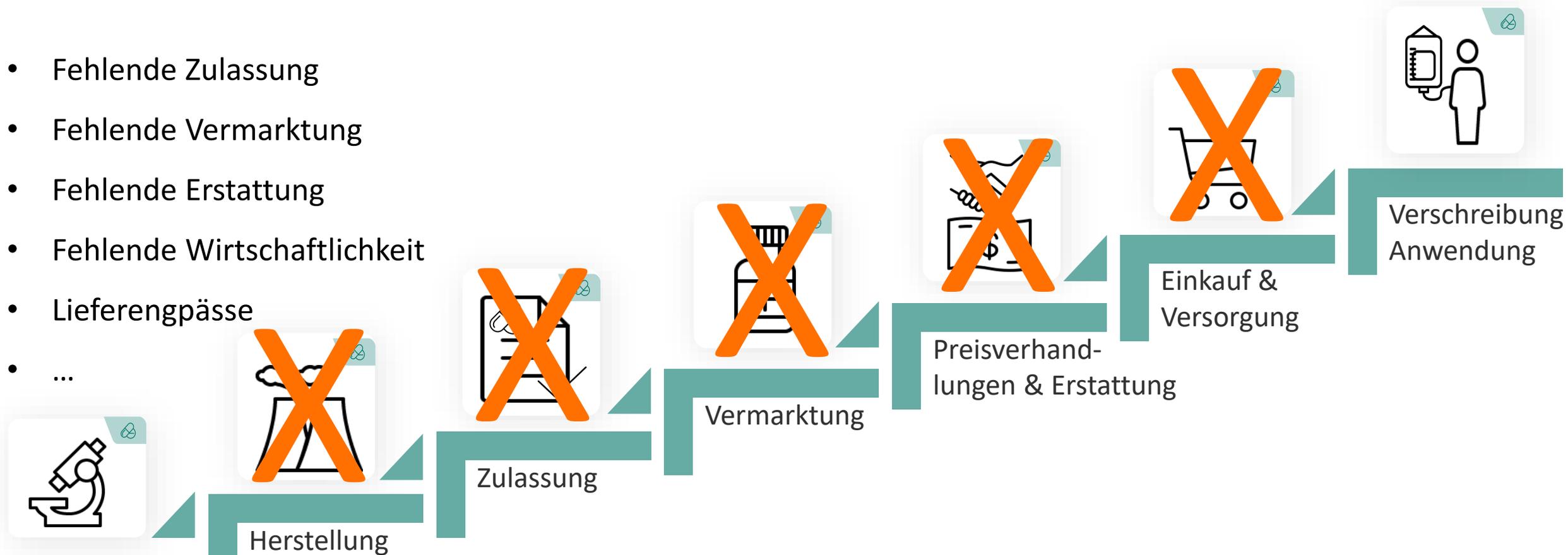
Preisverhandlungen & Erstattung

Einkauf & Versorgung

Verschreibung Anwendung

Gründe für Probleme der Verfügbarkeit

- Fehlende Zulassung
- Fehlende Vermarktung
- Fehlende Erstattung
- Fehlende Wirtschaftlichkeit
- Lieferengpässe
- ...

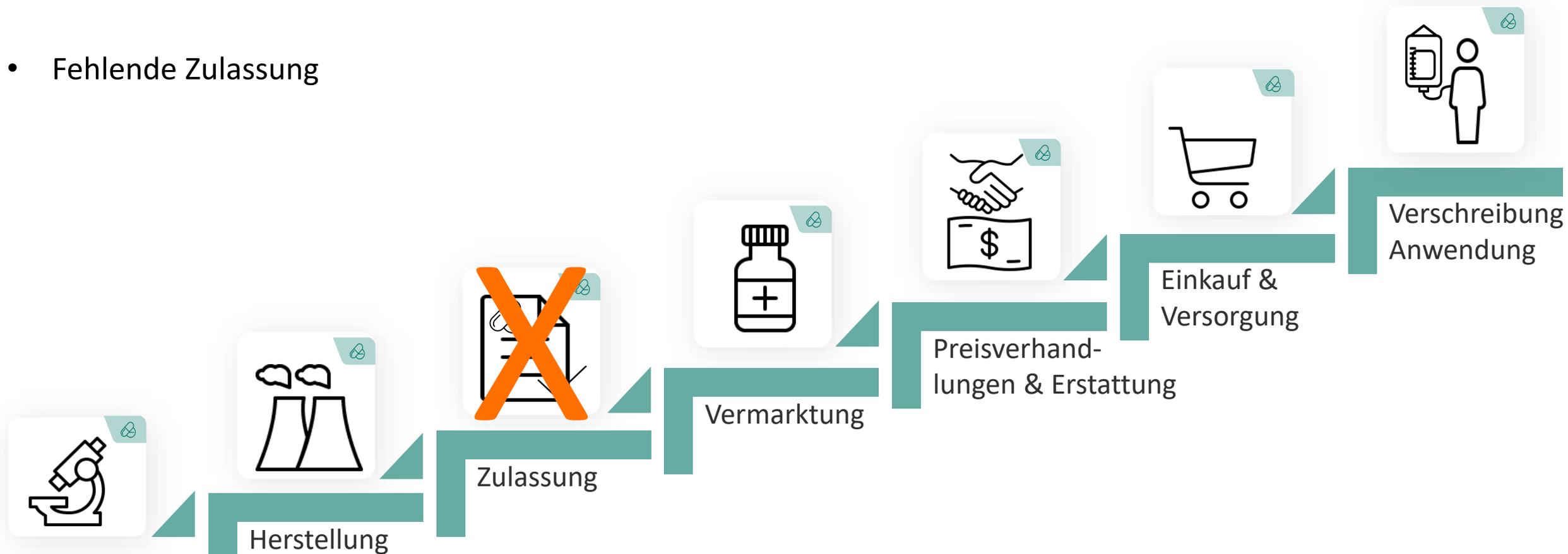


Forschung &
Entwicklung



Gründe für Probleme der Verfügbarkeit

- Fehlende Zulassung



Forschung & Entwicklung



Zulassung

AMG § 21 Zulassungspflicht

(1) Fertigarzneimittel dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind oder wenn für sie [...] die Europäische Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen [...] erteilt hat.

Arten der Zulassung

- Nationale Zulassung (nur in Deutschland) → sehr alte Tb-Zulassungen
- Dezentrale Zulassung (in ausgewählten EU-Staaten) → alte Tb-Zulassungen, ca. ab 1980er
- Zentrale Zulassung (in jedem Mitgliedsland der EU) → neue Tb-Zulassungen, ca. ab 2008



Stand Zulassung / Vermarktung von Tb Therapeutika

J04A	Mittel zur Behandlung der Tb	Anzahl der Zulassungen	Anzahl der Produkte in Verkehr	Kommentar
J04AA	Aminosalicylsäure und Derivate			
J04AA01	4-Aminosalicylsäure	1	1	Zentrale Zulassung (Granupas)
J04AA...	...	-	-	
J04AB	Antibiotika			
J04AB01	Cylcoserin	-	-	
J04AB02	Rifampicin	20	16	Pädiatrische Formulierung vorhanden - Saft
J04AB03	Rifamycin	-	-	
J04AB04	Rifabutin	(6)	5	Nur verfügbar über Parallelimport
J04AB05	Rifapentin	-	-	keine Zulassung EU-weit
J04AB...	...	-	-	
J04AC	Hydrazide			
J04AC01	Isoniazid	4	4	
J04AC51	Isoniazid, Kombinationen	3	3	Kombination Isoniazid + Pyridoxin (Vitamin B ₆)
J04AD	Thiocarbamid-Derivate			
J04AD01	Protionamid	1	1	
J04AD...	Tiocarlid	-	-	

Stand Zulassung / Vermarktung von Tb Therapeutika

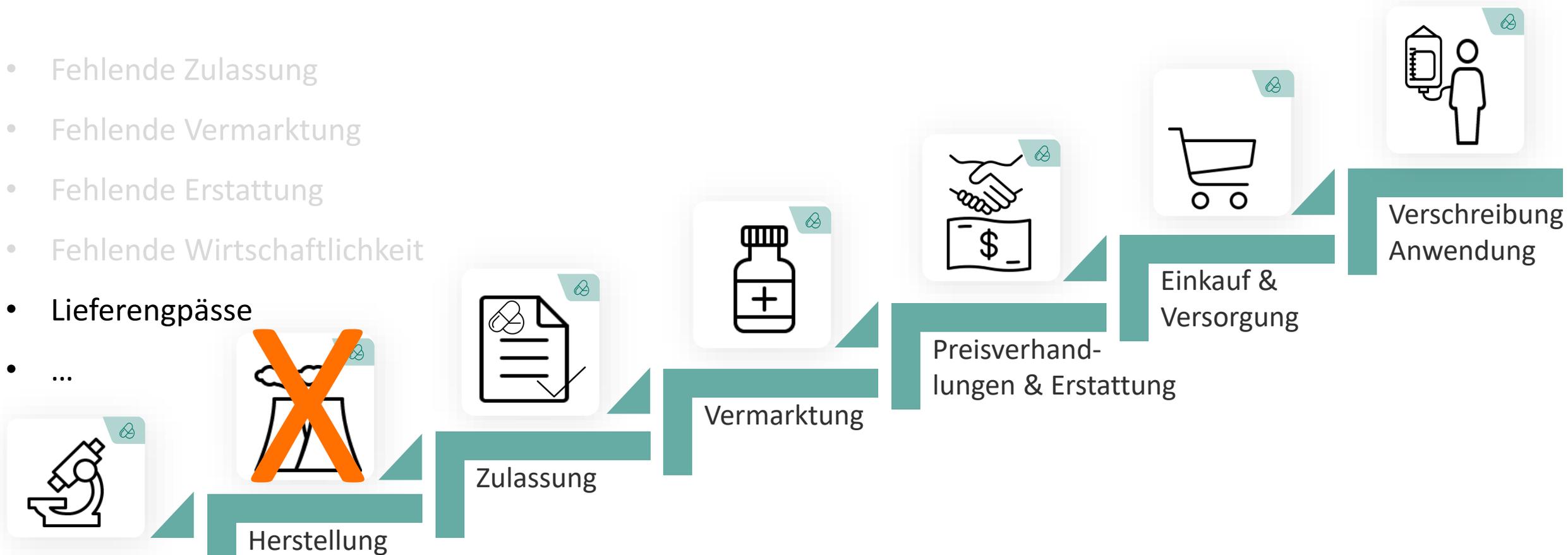
J04A	Mittel zur Behandlung der Tb	Anzahl der Zulassungen	Anzahl der Produkte in Verkehr	Kommentar
J04AK	Andere Mittel zur Behandlung der Tuberkulose			
J04AK01	Pyrazinamid	2	2	
J04AK02	Ethambutol	4	4	
J04AK03	Terizidon	1	1	Nur verfügbar über Parallelimport
J04AK04	Morinamid	-	-	
J04AK05	Bedaquilin	2	2	Zentrale Zulassung (Sirturo)
J04AK06	Delamanid	1	1	Zentrale Zulassung (Delyba)
J04AK07	Thioacetazon	-	-	
J04AK08	Pretomanid	1	-!	Zentrale Zulassung (Dovprela)
J04AM	Kombinationen von Mitteln zur Behandlung der Tuberkulose			
J04AM02	Rifampicin und Isoniazid	-	-	
J04AM05/06	Rifampicin, Pyrazinamid und Isoniazid (+/-Ethambutol)	-	-	
J04AM...	...	-	-	
J04B	Mittel zur Behandlung der Lepra			
J04BA01	Clofazimin	-	-	

Zulassungs- und Vermarktungsstatus zeigt große Lücken im Bereich der empfohlenen Therapien

- Zulassungs- und Vermarktungsstatus zeigt große Lücken bei:
- kinderfreundlichen Formulierungen,
- Kombinationstherapien,
- Pretomanid,
- Rifapentin,
- begrenzte Anzahl der Zulassung vergrößert das Risiko von Lieferengpässen.

Gründe für Probleme der Verfügbarkeit

- Fehlende Zulassung
- Fehlende Vermarktung
- Fehlende Erstattung
- Fehlende Wirtschaftlichkeit
- Lieferengpässe
- ...



Forschung &
Entwicklung



Lieferengpässe und Gegenmaßnahmen

– Angaben zum Lieferengpass

Details	PZN	ENR	Meldungsart	Beginn	Ende	Datum der letzten Meldung	Art des Grundes	AM-Bezeichnung	ATC	Wirkstoffe	KKH-relevant
▶ Einblenden	01409671	0193039	Erstmeldung	10.01.2025	25.04.2025	11.02.2025	Produktionsproblem	EMB-FATOL 500 mg	J04AK02	Ethambutoldihydrochlorid	nein
▶ Einblenden	03827272	0193128	Erstmeldung	09.01.2025	18.04.2025	21.01.2025	Sonstige	EMB-FATOL 100 mg	J04AK02	Ethambutoldihydrochlorid	nein
▶ Einblenden	04250018	0192577	Erstmeldung	09.12.2024	31.03.2025	11.12.2024	Produktionsproblem	Isozid 0,5 N	J04AC01	Isoniazid	nein

PharmNet.Bund

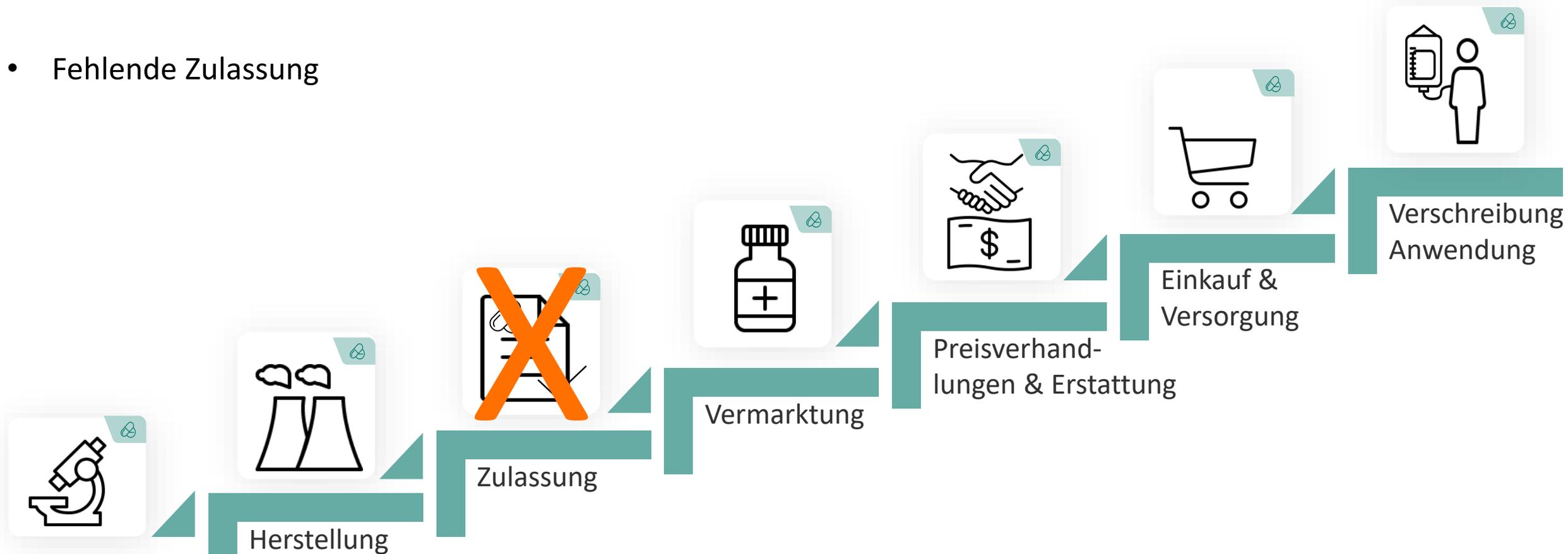
Veröffentlichte Lieferengpassmeldungen

Gegenmaßnahmen:

- Fast alle Tb- Therapeutika (Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid, ...) sind als versorgungskritisch gelistet*.
- Kontinuierliche Prüfung der Versorgungskritikalität
- Abfrage Lagerbestände / Überkapazitäten anderer Zulassungsinhaber
- Erlaubnis zum Import ausländischer Ware
- Kontingentierung
- ...

Gründe für Probleme der Verfügbarkeit

- Fehlende Zulassung

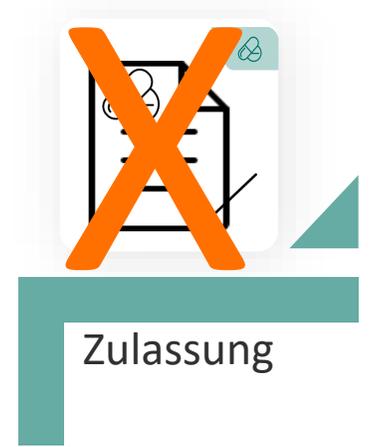


Forschung & Entwicklung



Lücken in der Versorgung: Rifapentin

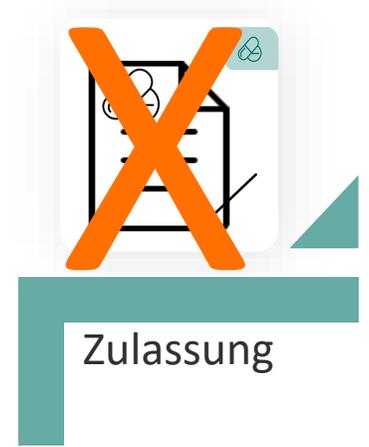
- entwickelt im Jahr 1965, Derivat von Rifampicin,
 - Rifapentin – haltige Therapien von der WHO für die verkürzte Behandlung und Prävention von Tb empfohlen,
 - zugelassen seit 1998 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) in den USA,
 - keine Zulassung in irgendeinem Land der Europäischen Union (EU) / europäischen Wirtschaftsraum (EWR),
- nicht (regulär) verfügbar in der EU und Deutschland, kein Parallelimport o.ä. möglich



Lücken in der Versorgung: Rifapentin

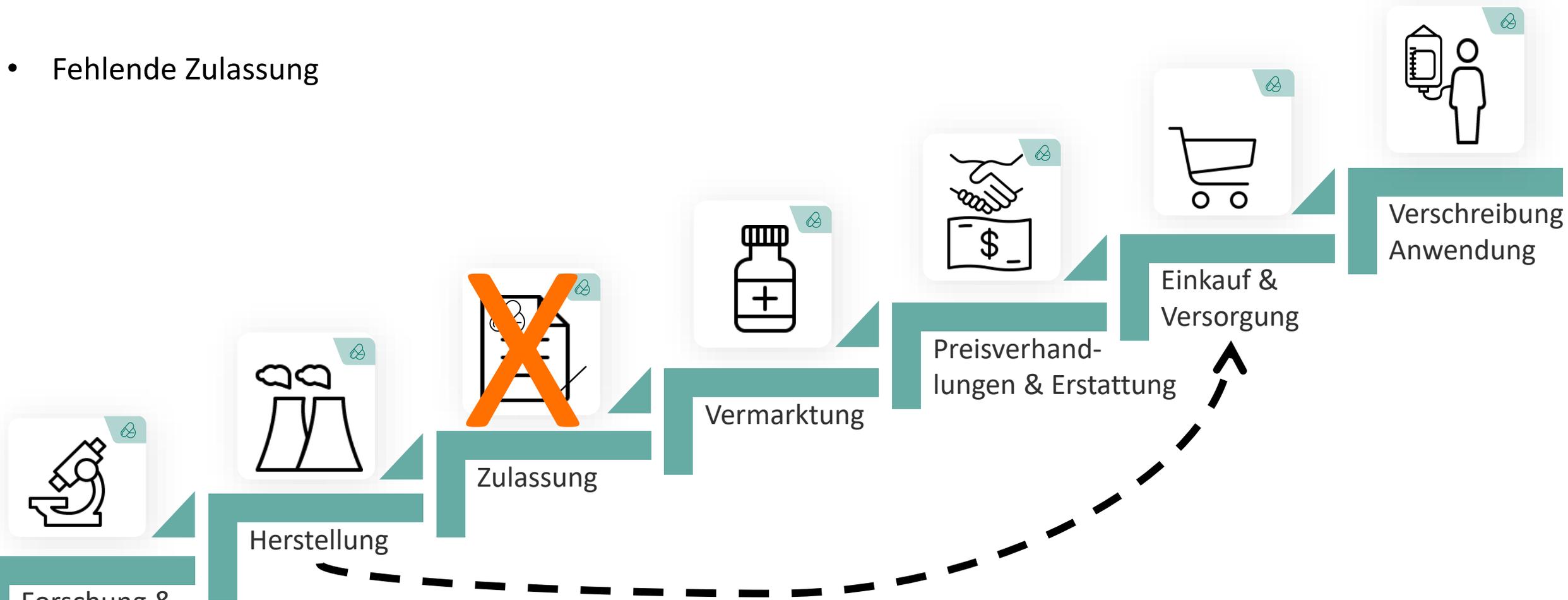
- trotz verschiedenster Initiativen seitens WHO, EMA, BfArM und anderen ist der Zulassungsinhaber Sanofi nicht an Zulassung und Inverkehrbringung in Europa interessiert:

“Given the limitations in the global supply of rifapentine, for every patient treated in Europe, there would be one fewer patient treated where the need is the greatest.”



Gründe für Probleme der Verfügbarkeit

- Fehlende Zulassung



Forschung & Entwicklung



Einzelimport nach Art. 73 (3) AMG

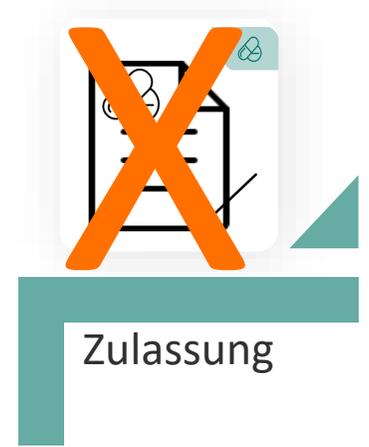
Lücken in der Versorgung: Rifapentin

- trotz verschiedenster Initiativen seitens WHO, EMA, BfArM und anderen ist der Zulassungsinhaber Sanofi nicht an Zulassung und Inverkehrbringung in Europa interessiert:

“Given the limitations in the global supply of rifapentine, for every patient treated in Europe, there would be one fewer patient treated where the need is the greatest.”

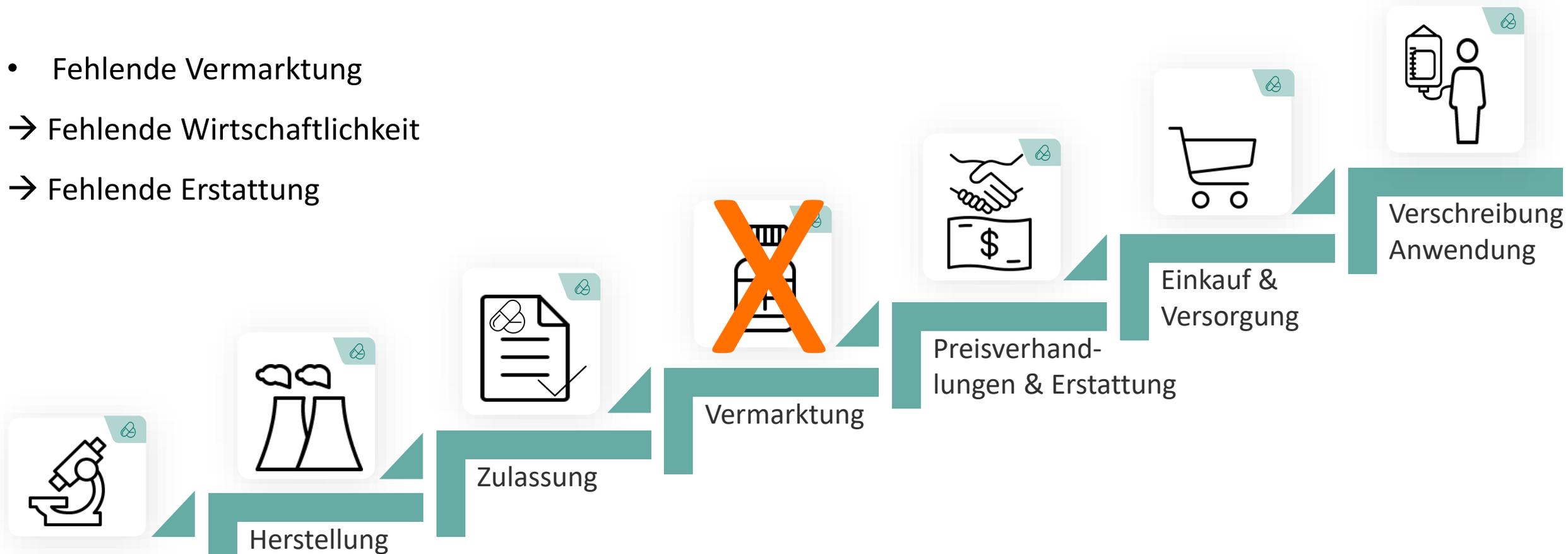
- in anderen Teilen der Welt über die Global Drug Facility (GDF) erhältlich.
- GDF ist eine überwiegend aus öffentlichen Geldern finanzierte Beschaffungs- und Versorgungs-Initiative für Tuberkulose Therapeutika
- Mission von GDF besteht darin, den weltweiten, gleichberechtigten Zugang zu TB-Medikamenten und -Diagnostika zu erleichtern.

“We, Heads of State and Government and representatives of States and Governments [...] recognize the role played by the Stop TB Partnership/Global Drug Facility, which has, since its creation in 2001, increased access to high quality and affordable TB treatment and diagnostics to populations in need, and is open as an option to be considered for use by all nations, and therefore encourage all nations to use the Stop TB Partnership/Global Drug Facility.”



Gründe für Probleme der Verfügbarkeit

- Fehlende Vermarktung
 - Fehlende Wirtschaftlichkeit
 - Fehlende Erstattung



Forschung & Entwicklung



Lücken in der Versorgung: Pretomanid (Dovprela)

- Zentrale (EMA-) Zulassung in der gesamten EU im Juli 2020 durch Viatriis.
- Erst die dritte Zulassung eines Tb- Therapeutikums in innerhalb eines halben Jahrhunderts.
- Entwicklung durch „not-for-profit product development partnership“ der TB-Alliance.
- Kosten der Entwicklung zu 100% durch öffentliche Gelder finanziert (u.a. BMBF).
- Teil des vorrangig empfohlenen BPaL(M)-Regime der WHO (und der deutschen Leitlinien) bei MDR Tb.



Lücken in der Versorgung: Pretomanid (Dovprela)

- Zulassungs-Indikationen: XDR-Tb und MDR-Tb mit Unverträglichkeit:

Pretomanid wird angewendet in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid zur Behandlung von:

- Erwachsenen mit pulmonaler Tuberkulose (TB) durch *Mycobacterium tuberculosis* mit Resistenz gegen Isoniazid, Rifampicin, ein Fluorchinolon und einen injizierbaren antibakteriellen Zweitlinien-Wirkstoff.
- Erwachsenen mit pulmonaler TB durch *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin, bei denen eine Unverträglichkeit der Tuberkulosebehandlung oder ein Nichtansprechen auf die Standardtherapie vorliegt

...

- Indikation ≠ Leitlinie → Probleme mit ambulanten Erstattung.
- Pretomanid wird in Deutschland (wahrscheinlich) aus wirtschaftlichen Gründen nicht vermarktet (damit nicht regulär im Verkehr).
- Wirtschaftlichen Anreiz setzen: Möglichkeit der Klassifizierung als Reserveantibiotikum über Ergänzung Rifampicin-resistente Mykobakterien auf Erregerliste.



Vermarktung

Fehlende pädiatrische und „Erwachsenen“-Fixkombinationen

	altes Regime	neues Regime
TB präventive Therapie (TPT)	4 Monate Rifampicin + Isoniazid täglich 240 Tabletten	1 Monat Rifapentin + Isoniazid täglich: 30 Tabletten
Behandlung von Medikamenten-sensibler TB (DS-TB)	2 Monate Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol 4 Monate Isoniazid, Rifampicin 750 Tabletten	→ als 4-fach (z.B. Rifafour), dann 2-fach Kombinationspräparat 240 Tabletten
Behandlung von Medikamenten-resistenter TB (DR-TB)	18-20 Monate individualisierte Therapie: 3.500 Tabletten plus ggf. Infektionen	6 Monate Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid, Moxifloxacin – BPaL(M) Regime: 734 Tabletten

Tablettenbelastung durch Therapiestandards

EU4Health-Ausschreibung zur Beschleunigung der Entwicklung, Verfügbarkeit und des Zugangs zu Tb-Medikamenten für Kinder



CALL FOR TENDERS

Speed-up the development, availability and access to anti-tuberculosis medicines for children

#HaDEA #EU4Health #HealthUnion

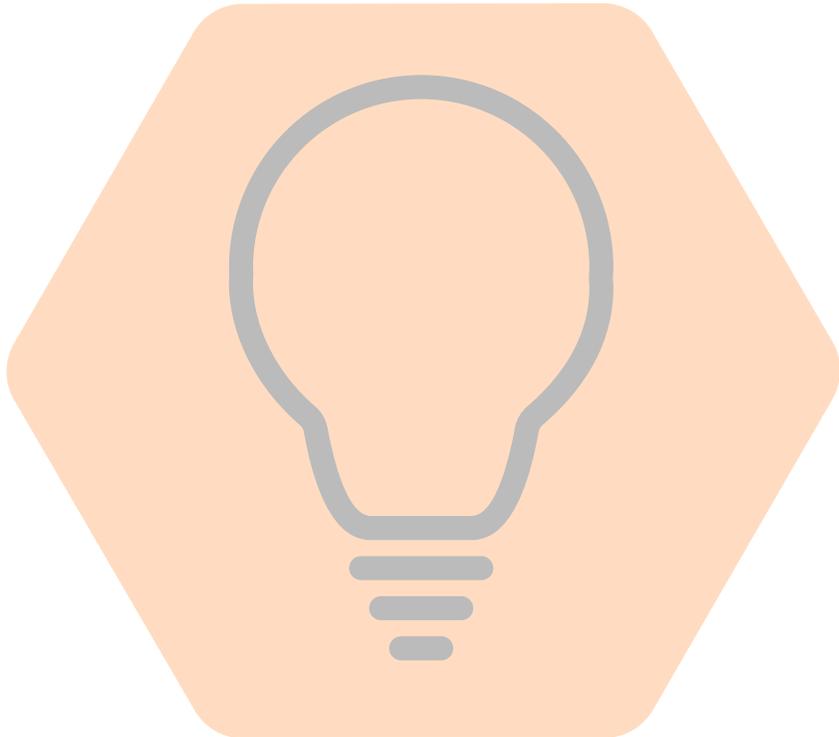
European Commission

© European Union, 2023. Images source: Christina Victoria Craft on Unsplash

- Ausschreibung für altersgerechte Tuberkulose-Medikamenten
- klinische und/oder nichtklinische Daten erbringen, um die Entwicklung abzuschließen
- Marktzulassung für die betreffenden Produkte
- Budget: 5.000.000 €

https://hadea.ec.europa.eu/news/eu4health-call-tenders-speed-development-availability-and-access-anti-tuberculosis-medicines-2024-03-06_en

Zusammenfassung / Take home message



1. Versorgungslücken bestehen bei der Tb bei:

kinderfreundlichen Formulierungen, Kombinationstherapien, Pretomanid, Rifapentin.

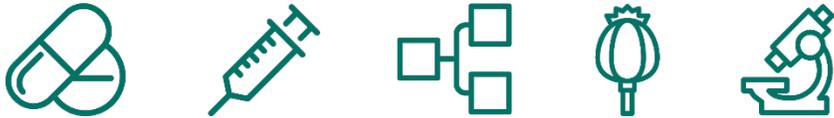
2. Versorgungslücken entstehen durch unterschiedliche Probleme in der Versorgungskette:

Fehlende Zulassung, fehlende Vermarktung, fehlende Wirtschaftlichkeit, Lieferengpässe ...

3. Unterschiedliche Probleme erfordern unterschiedliche Lösungsansätze:

- Setzen von Wirtschaftlichkeitsanreizen in Deutschland,
- EU-Ausschreibung zur Entwicklung pädiatrischen Formulierungen „alter“ Wirkstoffe,
- Schließung der Versorgungslücken durch Beschaffung über GDF
- ... mehr im folgenden Vortrag

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Kontakt

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abteilung 3 Zulassung /Fachgebiet 32 Infektiologie, Dermatologie, Allergologie, HNO
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Ansprechpartner
Dr. Nils Lilienthal
Nils.Lilienthal@bfarm.de
www.bfarm.de
Tel. +49 (0)228 99 307-3388
Fax +49 (0)228 99 307-3392



Beispiel: pädiatrische Dosierung mit verfügbaren Therapeutika

DZK-Vorschlag für einen Medikamentenplan mit den in Deutschland erhältlichen Tablettenstärken



WIRKSTOFF	DOSIS (mg)	MEDIKAMENT	MORGENS (Tabletten / ml Saft)
i Isoniazid 6 Monate	150 mg	Isozid [®] (comp) 100mg	1.5
i Rifampicin 6 Monate	240 mg	Eremfat Sirup 20mg/ml	13
i Pyrazinamid 2 Monate	500 mg	Pyrafat [®] 500mg oder Pyrazinamid [®] 500mg*	1
i Ethambutol 2 Monate	250 mg	EMB [®] 500mg	0.5

Für einen Tag



Einnahme immer wenn möglich morgens und mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück

* Reihenfolge alphabetisch.

<https://www.dzk-tuberkulose.de/dosierungsrechner/?edition=kids>

KÖRPERGEWICHT (KG)
DES PATIENTEN

15

BERECHNEN