Block 2: Hot Topic TB Therapie

Nationale Arbeitsgruppe zu TB-Medikamenten und Lösungsansätze

Referat 631 - Infektionskrankheiten

Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit

Agenda

1. Ausgangslage
2. Entstehung der nationalen Arbeitsgruppe
3. Zusammensetzung der nationalen Arbeitsgruppe
4. Lösungsansätze

Bundesministerium
für Gesundheit

1. Ausgangslage

Ausgangslage – WHO EURO Region

Bundesministerium für Gesundheit

Zu kleine Märkte – weniger Zulassungen

Fragmentiert, klein, Unattraktiv

Ziel Eliminierung Tb in Gefahr

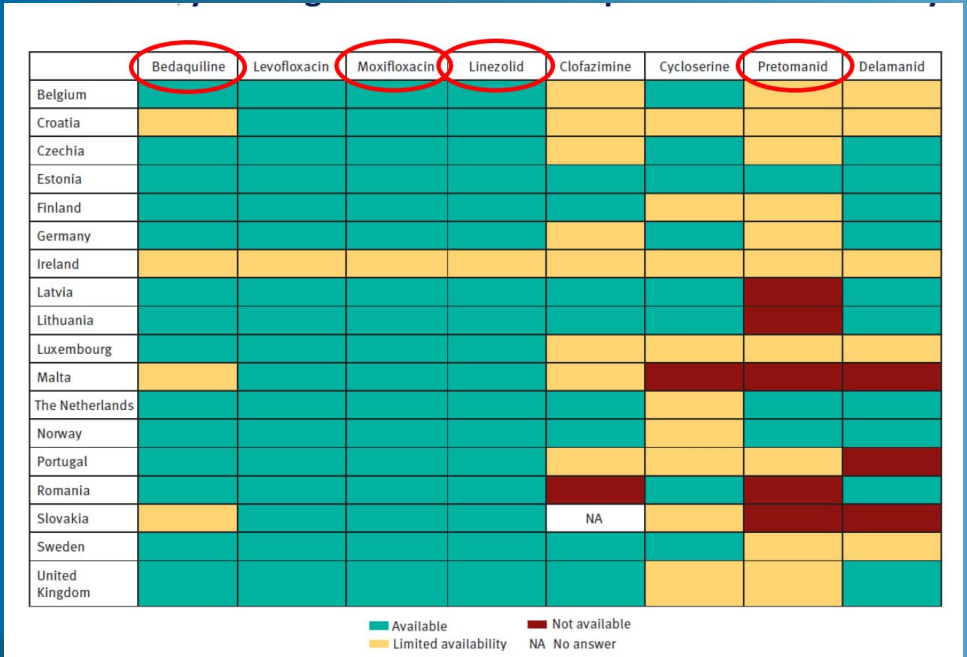
Schlechte Verfügbarkeit von einigen TB-Medikamenten in EU-/EWR-Region

Längere Therapiedauer

Schlechtere Compliance und Therapieadhärenz

WHO-EURO-Aktivitäten in 2024/24

1. Umfrage zur TB-Medikamentenverfügbarkeit der WHO EURO in 10/2023



	Bedaquiline	Levofloxacin	Moxifloxacin	Linezolid	Clofazimine	Cycloserine	Pretomanid	Delamanid
Belgium								
Croatia								
Czechia								
Estonia								
Finland								
Germany								
Ireland								
Latvia								
Lithuania								
Luxembourg								
Malta								
The Netherlands								
Norway								
Portugal								
Romania								
Slovakia					NA			
Sweden								
United Kingdom								

Available
Limited availability
Not available
NA No answer

RAPID COMMUNICATION

Availability of drugs for the treatment of multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis in the World Health Organization European Region, October 2023

Ralf Otto-Knapp[1], Suzanne Edwards[2], Giorgi Kuchukhidze[3], Stefan Kröger[4], Brit Hücker[1], Stela Bivol[3], Askar Yedilbayev[3]
1. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), Berlin, Germany
2. Independent Consultant & Department of Healthcare Management, Technical University of Berlin, Berlin, Germany
3. World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark
4. Infectious Disease Epidemiology, Robert Koch Institute, Berlin, Germany
Correspondence: Ralf Otto-Knapp (rotto-knapp@dzk-tuberkulose.de)

Citation style for this article:
Otto-Knapp Ralf, Edwards Suzanne, Kuchukhidze Giorgi, Kröger Stefan, Hücker Brit, Bivol Stela, Yedilbayev Askar. Availability of drugs for the treatment of multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis in the World Health Organization European Region, October 2023. Euro Surveill. 2024;29(15):pii=2400205. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.15.2400205
Article received on 19 Apr 2024 / Accepted on 24 Apr 2024 / Published on 25 Apr 2024

The BPaLM regimen (bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin) recently recommended by the World Health Organization offers short, safe, and effective treatment for multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis (TB). In a survey with national TB focal points in 18 central and western European countries to explore barriers for the implementation of BPaLM, only three reported full availability of pretomanid, a necessary component of this regimen. Implementation barriers included financing and procurement. Solutions on national and supranational level are needed to guarantee universal access.

Comprising 53 countries, the World Health Organization (WHO) European Region includes countries with the highest multidrug-resistant/rifampicin-resistant (MDR/RR) tuberculosis (TB) rates observed globally, and countries with some of the world's lowest TB rates [1]. In 2022, population displacement in Europe triggered by the war against Ukraine has led to an increase in MDR/RR-TB notifications in many countries in western and central Europe and brought into focus challenges in treatment continuity and regional inequities in access to TB medicines [2,3]. The uptake of effective regimens recommended by the latest WHO MDR/RR TB guidelines [4] is affected by drug availability challenges. With a growing number of MDR/RR-TB patients in Europe, the WHO Regional Office for Europe conducted a survey to explore common and country-specific challenges and calls for efforts to improve the situation.

The new drug-resistant tuberculosis treatment

In 2020, the WHO began recommending fully oral treatment regimens for the treatment of drug-resistant (DR) TB. These render therapy more safe, effective and person-centred, with shorter treatment durations [4,5]. In its latest guidelines, the WHO recommends a short 6-month BPaLM regimen comprised of bedaquiline (Bdq), pretomanid (Pa), linezolid (L) and moxifloxacin (Mfx) as the preferred treatment option for patients with MDR/RR-TB, over the use of 9-month and longer regimens [4]. This change has the potential to improve treatment success rates for MDR/RR-TB, particularly in the WHO European Region, where treatment is only successful in 55% of cases, below all other WHO Regions [6]. The new regimen could offer the additional benefit of reduced health system costs and decreased stigma associated with lengthy DR-TB treatment. Moreover, many individuals affected by DR-TB belong to highly mobile and vulnerable populations, for whom shorter regimens offer substantial benefits.

Despite these benefits reports have been emerging that countries with relatively low TB burden are struggling to secure the necessary components of the WHO-recommended DR-TB regimens [7]. To advance efforts towards TB elimination, shorter regimens and tolerable drugs in convenient formulations are needed, especially in case of MDR/RR-TB. The public health risk posed by untreated, improperly, or interruptedly treated individuals with DR-TB is raising concerns among physicians, public health experts and policymakers [4,8]. Notably, attracting mention in the political declaration from the United Nations high-level meeting on TB September 2023 which specifically called for "universal availability" of the medicines central to these regimens [9].

Tuberculosis treatment supplies

In the WHO European Region, two main supply channels meet national health systems' demand for TB treatments. In western and central Europe, a plethora of small generic companies supply the older single-component medicines. Newer, patent-protected medicines are centrally registered and available through international producers. With a low number of patients

Quelle Eurosurveillance

Kurze Zusammenfassung

TB-Medikamentenverfügbarkeit in Deutschland

- Rifapentin zur präventiven TB-Medikamententherapie ist in Deutschland nicht verfügbar, da keine Zulassung besteht.

- keine ausreichend verfügbaren kinderfreundlichen Arzneimittel zur Behandlung pädiatrischer Fälle

- Pretomanid im Rahmen des BPaL(M)-Schemas:
  - zugelassen, aber keine Markteinführung in Deutschland
  - Lange Lieferzeiten (bis zu vier Wochen)
  - Hohe Kosten, die im stationären Bereich nicht vollständig durch die DRG-Fallpauschale gedeckt werden
  - Einsatz nur bei MDR-TB gedeckt, wenn andere Medikamente nicht einsetzbar sind oder zusätzliche Resistenzen vorliegen

IJTLD OPEN 2026;117–119
© 2025 The Authors https://doi.org/10.5588/ijtldopen.25.0152

EDITORIAL

Urgent request for pretomanid label expansion to align with WHO guidelines and improve treatment accessibility

SUMMARY

Pretomanid is a key anti-TB drug included in the WHO list of essential medications.[1] This initiative aims to align clinical practice with the latest WHO guidelines[2] and updated guidelines by the American Thoracic Society, U.S. Centers for Disease Control and Prevention, European Respiratory Society, and Infectious Diseases Society of America.[3] The current EMA-approved label for pretomanid (Dovprela®) tablets restricts its use to the regimen comprising bedaquiline, pretomanid and linezolid (BPaL) and only for extensively drug-resistant TB (XDR-TB) or for multidrug-resistant (MDR-TB) "when antibiotics used for this form of tuberculosis do not work or cause unacceptable side effects".[4] In this context, it is important to highlight that the definition of XDR-TB was revised by WHO in 2021, after pretomanid (Dovprela®) authorisation, and now describes a different patient population,[5] those with *Mycobacterium tuberculosis* resistance against rifampicin (with or without isoniazid), fluoroquinolones or moxifloxacin, and bedaquiline and/or linezolid.

This restricted use implies that the older, prolonged and poorly tolerated individualised regimens remain the recommended treatment for most persons affected by MDR-TB or rifampicin-resistant TB (RR-TB). However, since 2022, and based on new evidence from the Nix, ZeNix and TB-PRACTECAL trials, WHO has recommended BPaL with moxifloxacin (BPaLM) as the standard of care for MDR/RR-TB. Furthermore, WHO advises omitting moxifloxacin in cases of fluoroquinolone resistance.[1–3] Following the WHO 2022 guidelines recommending programmatic use of BPaL(M) for all patients with rifampicin-resistant TB, WHO issued a Call to Action,[6] emphasising that rapid implementation of these regimens could significantly improve treatment outcomes and patient quality of life. WHO urged governments, healthcare providers and stakeholders to prioritise the integration of BPaL(M) into national TB programs.

The BPaL(M) regimen has been implemented in individual countries through pilot programs, clinical trials, operational research and programmatic settings. Notably, the endPal trial in India,[7,8] a prospective cohort study in Belarus and Uzbekistan,[11] and a pilot implementation study in Pakistan,[9] demonstrated high success rates and a safety profile consistent with the results of the earlier Nix-TB, ZeNix and TB-PRACTECAL trials. Furthermore, the BPaLM regimen has been shown to be cost-effective across four countries,[9,10] shortening the duration of treatment is a priority for MDR/RR-TB patients, along with reducing pill burden and tolerability of new regimens.[1] However, recent data from TBNet and WHO EURO surveys assessing the availability of drugs and resistance testing in Europe highlight significant disparities in access to the BPaL(M) regimen. These findings reveal that of the surveyed countries, only 23/44 (52%) and 3/18 (17%), respectively, have full access to all necessary drugs, with pretomanid being notably the least accessible.[2,6]

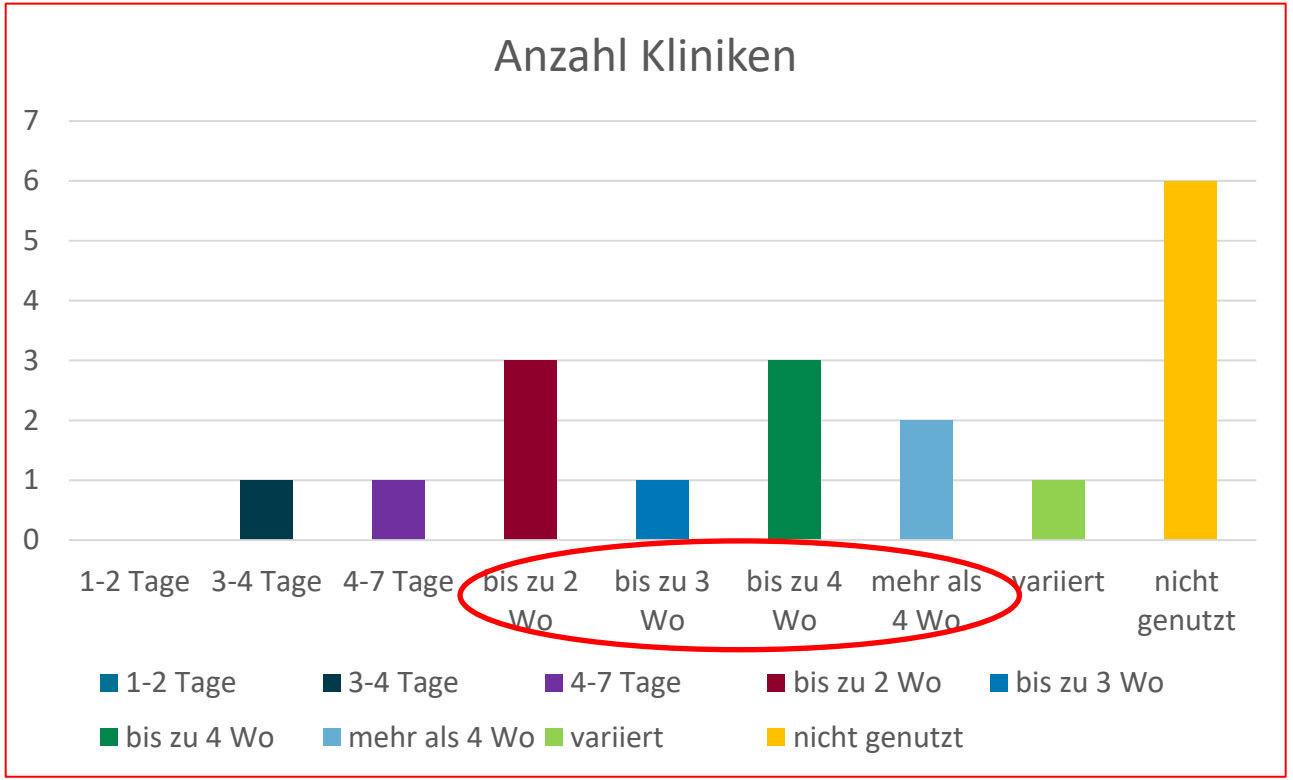
In EU/EEA countries, numbers of MDR/RR-TB cases are increasing. Therefore, we urge an expedited review of the pretomanid (Dovprela®) label by the EMA. A recent review supports the use of pretomanid-based regimens in patients with drug-resistant TB and found that pretomanid-based regimens are efficacious with tolerable safety profile.[12] An updated label that includes broader indications for pretomanid will not only align with the best clinical practices and WHO recommendations but also address the urgent need for equitable access to treatment across Europe.

We strongly advocate for a label update that reflects the WHO's current guidelines on use of pretomanid to improve treatment accessibility and efficacy.

Article submitted 28 February 2025. Final version accepted 3 March 2025.

Quelle: IJTLD Open

Umfrage zu Lieferzeiten bei Pretomanid Update 2025



Quelle: Deutsches MDR-TB-Netzwerk

Kosten für die Behandlung von RR/ MDR/XDR-TB

Bundesministerium für Gesundheit

Individualisierte Therapie 18 Monate	BPaL(M) 6 Monate inkl. Pretomanid
~40.000 €	~50.000€

*Angaben Klinikapotheken

WHO EURO Aktivitäten in 2024

1. Umfrage zur TB-Medikamentenverfügbarkeit der WHO EURO in 10/2023

2. 1. und 2. Quartal 2024: Planungen zum 1. WHO EURO Treffen in Berlin im WHO Hub
   - BMG als Co-Gastgeber

3. 06/2024: WHO EURO Treffen in Berlin

WHO EURO Treffen in Berlin 06/2024

Bundesministerium für Gesundheit

Quelle: WHO

- 22 EU-Staaten + UK, mehr als 150 Teilnehmende
- Gastgeber: WHO EURO
- **Co-Gastgeber: BMG,** Teilnahme durch Frau AL_in Dr. Teichert, mit Unterstützung: RKI, BfArM, DZK
- Organisationen: Ministerien, EU-Institutionen (ECDC, HERA), zivile Organisationen (MSF etc.)

Ergebnisse WHO EURO Tagung

Bundesministerium für Gesundheit

1. Verfügbarkeits- und Zugangsprobleme bestehen überall in den EU-/EWR-Ländern.
2. Es braucht sowohl europäische als auch nationale Lösungsansätze.
3. Gründung zweier Arbeitsgruppen auf WHO EURO Ebene:
    1. AG zu alten TB-Medikamenten
    2. AG zu neuen TB-Medikamenten
4. Entwicklung einer EU-/EWR-weiten Umfrage zur konkreten Identifikation der Verfügbarkeitsproblematik
5. Weitere WHO-Tagung in 01/2025

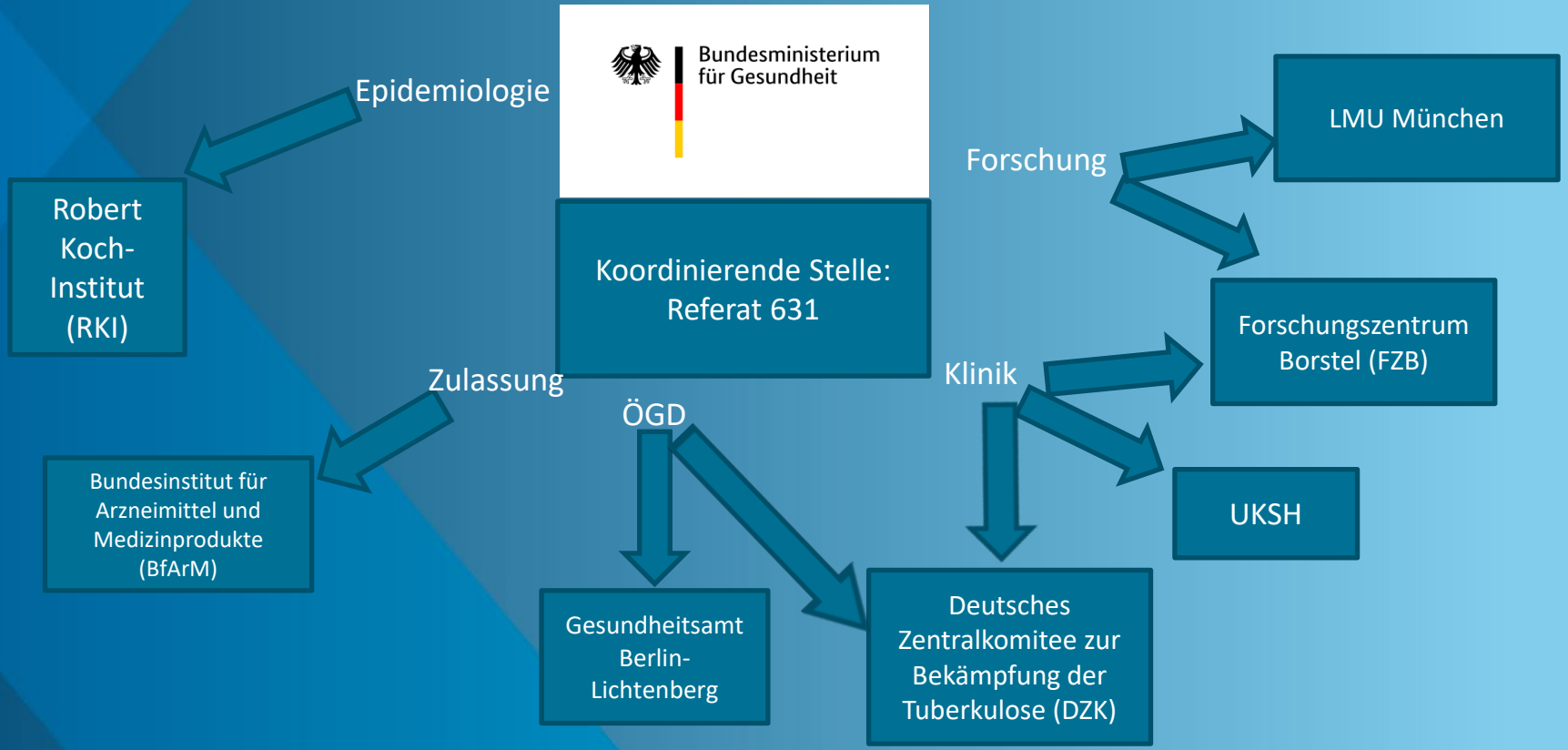
Bundesministerium für Gesundheit

Nationale Arbeitsgruppe

Entstehung & Ziele der nationalen AG

Bundesministerium für Gesundheit

Zusammensetzung



Bundesministerium für Gesundheit

Lösungsansätze der Arbeitsgruppe für Deutschland

Hauptprobleme in Deutschland

Bundesministerium für Gesundheit

1. Medikamente sind nicht auf den deutschen Markt eingeführt (verbunden mit längeren Lieferzeiten).
2. Medikamente sind nicht ausreichend verfügbar (Rifapentin, pädiatrische Medikamente)
3. DRG-Fallpauschalen zu niedrig

Ansatzpunkte der nationalen AG

Bundesministerium für Gesundheit

1. Medikamente sind nicht auf den deutschen Markt eingeführt (z.B. Pretomanid).
2. Medikamente sind nicht ausreichend verfügbar
3. DRG-Fallpauschalen zu niedrig

- Identifikation der Lieferzeiten von z.B. Pretomanid bei Kliniken durch Abfragen
- Aufnahme von Rifampicin-resistenten Mykobakterien auf die Erregerliste von RKI und BfArM
  - Einstufung der Antibiotika als Reserveantibiotika
  - Erleichtertes AMNOG-Verfahren
- Einsatz für Zulassungserweiterung bei Pretomanid

Ansatzpunkte der nationalen AG

Bundesministerium für Gesundheit

1. Medikamente sind nicht auf den deutschen Markt eingeführt (z.B. Pretomanid).
2. Medikamente sind nicht ausreichend verfügbar.
3. DRG-Fallpauschalen zu niedrig

- Bestellweg über die Global Drug Facility (GDF)
  - Kliniken und Apotheken haben die Möglichkeit, international zu bestellen nach §73 Abs.3 AMG
- Bestellweg über Zwischenhändler bei der GDF möglich?

Ansatzpunkte der nationalen AG

Bundesministerium für Gesundheit

1. Medikamente sind nicht auf den deutschen Markt eingeführt (z.B. Pretomanid).
2. Medikamente sind nicht ausreichend verfügbar.
3. DRG-Fallpauschalen zu niedrig

- DRG-Änderungsantrag beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK)
  - Beantragung eines Zusatzentgeltes
  - Rückmeldung ausstehend
- Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB): Überarbeitung der NUB-Anträge für Pretomanid und Bedaquilin
  - NUB-Status 1 nicht bewilligt, kein krankenhausindividuelles Entgelt

Zusammenarbeit mit der WHO EURO

Bundesministerium für Gesundheit

Teilnahme an zwei WHO-Arbeitsgruppen

- AGs zu alten und neuen Medikamenten (Vorsitz in AG neue TB-Medikamente)

Beteiligung an WHO EURO Umfrage

- Umfassendes Bild durch interdisziplinäre Zusammenarbeit

Aktive Beteiligung bei der 2. WHO Tagung

- Vortrag zu den vorläufigen Ergebnissen der Umfrage

2. WHO-EURO Tagung in Kopenhagen

Quelle: WHO

- 28/29. Januar 2025 in Kopenhagen
- Deutschland als Vorreiter durch nationale Arbeitsgruppe gesehen
- Bildung einer WHO EURO Arbeitsgruppe zu Procurement
- Entwicklung von pädiatrischen Kinderarzneimitteln durch pharmazeutisches Unternehmen
- Fortführung /Bildung der nationalen Arbeitsgruppen

Fazit

Bundesministerium für Gesundheit

- Es braucht sowohl nationale als auch europäische Lösungsansätze.
- In der interdisziplinären nationalen Arbeitsgruppe wird unterschiedliche Expertise gebündelt und so können effizient Lösungsansätze erarbeitet werden.
- Zusammenarbeit mit der WHO als Impulsgeber von hoher Bedeutung

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Bundesministerium
für Gesundheit