

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Delamanid (Aufhebung der Freistellung: Multiresistente
pulmonale Tuberkulose, ≥ 10 kg)

Vom 5. Mai 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	5
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Delamanid (Deltysba) gemäß Fachinformation	5
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	5
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
2.4	Therapiekosten	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Delamanid wurde am 1. Juni 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Der pharmazeutische Unternehmer stellte vor Inverkehrbringen einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 4 der VerfO. Mit Beschluss vom 17. April 2014 wurde der pharmazeutische Unternehmer von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach 5. Kapitel § 5 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) und das betroffene Fertigarzneimittel von der Nutzenbewertung nach den Vorschriften des 5. Kapitels VerfO freigestellt.

Am 27. Oktober 2020 hat Delamanid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Aus Anlass der Anwendungsgebietserweiterung wurde der pharmazeutische Unternehmer durch den G-BA darüber informiert, dass der G-BA diesen Sachverhalt zum Anlass nimmt, den Fortbestand der Freistellung des Arzneimittels auf der Grundlage des 5. Kapitels § 15 VerfO zu überprüfen. Der pharmazeutische Unternehmer reichte mit Schreiben vom 22. Oktober 2020 für die Überprüfung einen vollständigen Antrag auf Freistellung nach 5. Kapitel § 15 Abs. 1 Satz 2 bis 4 VerfO für das gesamte Fertigarzneimittel Deltyba® für alle Anwendungsgebiete inklusive des neuen Anwendungsgebiets vor. Dem Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGB V für das Arzneimittel Deltyba® wurde unter Berücksichtigung der eingereichten Unterlagen nicht stattgegeben und der Bescheid über die Freistellung des Arzneimittels Deltyba® von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGB V vom 17. April 2014 wurde mit Wirkung vom 17. Dezember 2020 aufgehoben.

Mit Aufhebung des Freistellungsbescheides hätte das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V für das gesamte Fertigarzneimittel Deltyba® für alle zugelassenen Anwendungsgebiete am 17. Dezember 2020 begonnen, jedoch hatte der pharmazeutische Unternehmer mit Schreiben vom 22. Oktober 2020 ebenso einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35a Abs. 1c SGB V eingereicht. Das Antragsverfahren wurde ebenfalls mit Beschluss vom 17. Dezember 2020 ausgesetzt. Dies hatte zur Folge, dass die Pflicht zur Übermittlung des Dossiers nach 5. Kapitel § 11 VerfO zeitlich befristet ausgesetzt wurde. Die Aussetzung endete drei Monate nach Inkrafttreten der auf Grundlage des § 35a Absatz 1c Satz 4 SGB V angepassten Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) und nach Veröffentlichung der vom Robert-Koch-Institut (RKI) im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestimmten Kriterien zur Einordnung als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 5 SGB V. Der pharmazeutische Unternehmer wurde verpflichtet, spätestens mit Ablauf des Tages an dem die Aussetzung endet, eine Antragsbegründung nach Maßgabe der angepassten

Regelungen in der Verfo auf Grundlage der Kriterien des RKI nach § 35a Absatz 1c Satz 5 SGB V einzureichen. Anderenfalls galt der Antrag als zurückgenommen. Für den Fall, dass bis zum Ablauf des Tages an dem die Aussetzung endet, keine Antragsbegründung vorgelegt wurde, wurde im Hinblick auf die Antragsstellung Wiedereinsetzung in den vorigen Stand mit Wirkung für den Zeitpunkt der erstmaligen Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V gewährt.

Mit Schreiben vom 3. August 2021 wurde der pharmazeutische Unternehmer darüber informiert, dass mit Inkrafttreten der angepassten Verfahrensordnung am 3. August 2021 eine Verpflichtung besteht, sowohl eine Bestätigung des Antrags nach § 35a Absatz 1c SGB V als auch eine Antragsbegründung nach Maßgabe der angepassten Regelungen im 5. Kapitel § 15a Absatz 2 Verfo einzureichen. Dem pharmazeutischen Unternehmer wurde mitgeteilt, dass sowohl die Bestätigung des Antrags als auch die weitergehende Antragsbegründung für ein Verfahren nach § 35a Absatz 1c SGB V auch das neue Anwendungsgebiet von Deltyba® umfassen muss, das am 22. Juli 2021 eine „Positive Opinion“ der EMA erhalten hatte. Für den Fall, dass bis spätestens zum Ablauf des Tages, an dem die Aussetzung endet, keine Bestätigung des Antrags bzw. bis spätestens zum 31. Dezember 2021 keine weitergehende Begründung eingereicht wurde, galt der Antrag auf Freistellung nach § 35a Absatz 1c SGB V als zurückgenommen. Der pharmazeutische Unternehmer wurde auf die Verpflichtung hingewiesen, bei Nichtvorlage einer Bestätigung des Antrags spätestens zum Ablauf des Tages, an dem die Aussetzung endet, d.h. am 3. November 2021, ein Dossier nach 5. Kapitel § 11 Verfo (unter Berücksichtigung aller zugelassenen Anwendungsgebiete) vorzulegen.

Am 16. September 2021 hat Delamanid die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. November 2021, d.h. mit Ablauf des Tages an dem die Aussetzung des Verfahrens endete, das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht und den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35a Abs. 1c SGB V zurückgezogen.

Delamanid zur Behandlung der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-34) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Delamanid nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Delamanid (Delyba) gemäß Fachinformation

Delyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.

Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Mai 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Delamanid wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit multiresistenter Lungentuberkulose, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

- b) Kinder und Jugendliche mit multiresistenter Lungentuberkulose und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

- a) Erwachsene mit multiresistenter Lungentuberkulose, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann

Die Zulassung von Delamanid im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MDR-TB wurde am 27. April 2014 auf Basis der pivotalen Studie 242-07-204 (=Studie 204) als bedingte Zulassung erteilt. Eine Auflage der EMA für die bedingte Zulassung war die Beendigung der confirmatorischen Phase-III-Studie 242-09-213 (= Studie 213) und die Vorlage der Studienergebnisse.

Bei der Studie 204 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Delamanid in Kombination mit einer optimierten Standard-Kombinationsbehandlung (OBR) im Vergleich zu Placebo plus OBR bei pulmonaler Sputumkultur-positiver MDR-TB. In dieser Phase-II-Studie erfolgte die Behandlung mit Delamanid (100 mg BID bzw. 200 mg BID) für 8 Wochen. Die fachinformationskonforme Therapiedauer von 24 Wochen wurde damit in der Studie 204 nicht erreicht. Mit der von der EMA beauftragten Studie 213 liegen Daten für den kontrollierten Vergleich von Delamanid gegenüber Placebo über 26 Wochen vor. Die Studie 213 stellt die höherwertige Evidenz zur fachinformationskonformen Anwendung von Delamanid gegenüber der Studie 204 dar und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie 213 untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von oral verabreichtem Delamanid vs. Placebo, jeweils in Kombination mit OBR, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Sputumkultur-positiver pulmonaler MDR. Die OBR erfolgte gemäß der zum Zeitpunkt gültigen WHO-Richtlinien zur Behandlung einer resistenten Tuberkulose und nationalen Behandlungsstandards. Den Patientinnen und Patienten der Studie 213 wurde im Vergleichsarm keine Therapie mit Bedaquilin angeboten, da der Wirkstoff erst im März 2014 während der bereits laufenden Studie erstmalig zugelassen wurde und die klinische Bedeutung zum damaligen Zeitpunkt noch nicht abschließend beurteilbar war.

In der insgesamt 130 Wochen andauernden Studie im Parallelgruppendesign wurden die erwachsenen Patientinnen und Patienten über 6 Monate in Kombination mit OBR mit Delamanid oder Placebo therapiert. Die Behandlung mit OBR wurde anschließend für 12 bis 18 Monate weitergeführt; die Nachbeobachtung erfolgte bis Woche 130. In der Studie wurden die Patientinnen und Patienten auf die beiden Studienarme Delamanid plus OBR (N=341) bzw. Placebo plus OBR (N=170) im 2:1-Verhältnis randomisiert zugeteilt. Zu Baseline konnte für einen nicht unerheblichen Teil der Studienteilnehmenden kein Nachweis der MDR-TB mittels Flüssigkultur erbracht werden: 34 % im Delamanid-Arm und 41 % im Placebo-Arm. Jedoch gehörte eine MDR-TB-Diagnose basierend auf einer Sputumprobe, die je nach Studienprotokollversion bis 60 bzw. 90 Tage vor Screeningbeginn entnommen wurde, zu den Einschlusskriterien der Studien. Dabei musste für eine MDR-TB-Diagnose entweder eine TB-positive Kultur mit dokumentierter Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin oder ein für säurefeste Bakterien positiver Sputumabstrich oder ein positiver TB-Schnelltest zusammen mit

einem positiven Schnelltest auf Resistenz gegen Rifampicin allein oder gegen Rifampicin und Isoniazid vorliegen. Es verbleiben nichtsdestotrotz Unsicherheiten, weshalb der Nachweis zu Baseline für einen entscheidenden Anteil der Studienteilnehmenden nicht erbracht werden konnte.

Für die Nutzenbewertung wird für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen die finale Analyse der Studie 213 mit Datenschnitt 04.07.2016 herangezogen. Es wurden keine Subgruppenanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung vorgelegt.

Der pharmazeutischen Unternehmer legte im Dossier darüber hinaus die Ergebnisse der Studien 208, 116 und 401 dar. In der multizentrischen, unkontrollierten, offenen Anschlussstudie 208 konnten die Patientinnen und Patienten für bis zu 6 zusätzliche Monate über die Exposition in der Studie 204 hinaus Delamanid (100mg BID oder 200 mg BID) + OBR erhalten. Die Studie 116 enthält Follow-Up-Daten von Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer Studie eine Behandlung mit Delamanid erhalten haben. In der Studie 401 wurden die Endpunkte Sputumkultur-Konversion sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Patientinnen und Patienten des Compassionate Use-Programms erfasst. Aufgrund der sehr niedrigen Aussagekraft unkontrollierter Daten bei gleichzeitigem Vorliegen einer RCT werden die Studien 208, 116 und 401 in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Gesamtmortalität wurde in der Studie 213 erfasst. Bis Woche 130 traten 18 Todesfälle im Delamanidarm (5,3%) und 8 Todesfälle im Placeboarm (4,7%) auf; das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.

Morbidität

Dauerhafte Sputumkulturkonversion

Dauerhafte Sputumkulturkonversion (SCC) ist definiert als SCC (zwei im Abstand von mindestens 25 Tagen gewonnenen, aufeinanderfolgende Sputumproben, die unter Verwendung des MGIT-Kultursystems *M.tuberculosis*-negativ waren), die bis Monat 6 erreicht wurde und auf die danach kein bestätigter positiver Befund (≥ 2 positive Befunde) folgte. Der Status in Bezug auf eine dauerhafte SCC sollte zu den Zeitpunkten Monat 18, 24 und 30 bestimmt werden. Für eine dauerhafte SCC sollte eine Person mindestens zu zwei Zeitpunkten nach der 6-monatigen Behandlungsperiode bis zu Monat M (M = 18, 24 und 30) negative Kulturbefunde aufweisen. Es wurde zudem eine Ereigniszeitanalyse („Zeit bis zur dauerhaften SCC“) vorgelegt.

Die Operationalisierung des Endpunkts in der Studie sah somit vor, dass der Nachweis der dauerhaften Sputumkulturkonversion erfolgte, indem zusätzlich zu den initialen 2 Proben (in einem Mindestabstand von 25 Tagen) an mindestens 2 weiteren Zeitpunkten negative Kulturbefunde vorlagen. In der deutschen S2k-Leitlinie zur Behandlung der medikamentensensitiven Tuberkulose (derzeit in Überarbeitung) werden vor Aufhebung der Isolierung drei negative mikroskopische Sputumproben empfohlen.

Die Erregerfreiheit ist aufgrund der nicht mehr vorhandenen Ansteckungsgefahr Grundvoraussetzung für eine Aufhebung der Isolierung. Die Dauer der Isolierung der Patienten hat einen Einfluss auf die Lebensqualität und ist patientenrelevant. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch weder zur Lebensqualität, noch zur Hospitalisierung oder Isolierung Daten erhoben. Die Dauer der Isolierung ist neben der Erregerfreiheit auch von weiteren Faktoren abhängig. Daher ist es fraglich, inwiefern allein der Endpunkt „Zeit bis zur dauerhaften SCC“ in der vorliegenden Operationalisierung Informationen über die tatsächliche Dauer der Isolierung der Patienten liefern kann. Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass sich Überschneidungen bezüglich der Operationalisierung für die „Dauerhafte SCC“ mit dem dargestellten Endpunkt „Heilung“ ergeben. Die Ergebnisse des Endpunkts werden deshalb ergänzend dargestellt. In der vorliegenden Studie wurde die dauerhafte Sputumkulturkonversion nach Ereignisanzahl und als Ergebniszeitanalyse ausgewertet. Beide Auswertungen zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Heilung

Der Endpunkt „Heilung“ wurde als sekundärer Endpunkt weitgehend anhand der Definition Heilung gemäß der WHO 2008 operationalisiert. Gemäß der WHO 2008 ist eine Heilung der Betroffenen erreicht, wenn die Behandlung gemäß nationalen Empfehlungen ohne Hinweis auf ein Therapieversagen beendet wurde und mindestens 5 negative Sputumkulturen – entnommen nach Abschluss der Initialphase im Abstand von mindestens 30 Tagen – vorliegen. Gemäß Studienprotokoll wurde eine Heilung erreicht, wenn Patienten ihre Behandlung gemäß Behandlungsplan abgeschlossen haben und durchgängig, d. h. in mindestens 5 Auswurfproben der letzten 12 Monate ihrer Behandlung den kulturellen Nachweis der Erregerfreiheit in den Auswurfproben mittels standardisierter Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur zeigten. Eine einmalige Probe mit Erregern im Auswurf war gemäß der WHO-Definition 2008 in der Studie erlaubt, sofern in drei aufeinanderfolgenden Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 56 Tagen analysiert wurden, wieder Erregerfreiheit gezeigt werden konnte.

Der Endpunkt Heilung basiert auf der Konversion der Sputumkultur, die einen objektiv messbaren und validen, von der WHO definierten Parameter darstellt, sofern die Sputumkultur methodisch adäquat erhoben wurde. Die Operationalisierung entspricht den damals gültigen WHO-Kriterien. Die aktualisierten WHO-Kriterien (2013) gehen von einer Heilung aus, wenn die Behandlung gemäß nationaler Standards planmäßig und ohne Hinweise auf ein Versagen abgeschlossen wurde und nach der intensiven Behandlungsperiode (d. h. während der Weiterbehandlung mit der Anti-TB-Sockeltherapie) mindestens drei konsekutive negative Kulturbefunde vorlagen, deren Proben mindestens im Abstand von 30 Tagen gewonnen wurden. Die Änderung in den WHO-Kriterien durch die Aktualisierung bezieht sich damit im Wesentlichen auf eine geringere Anzahl der für eine Heilung notwendigen negativen Kulturbefunde, so dass die Einschränkung in der Operationalisierung aufgrund des Bezugs auf die ältere WHO-Definition in Studie 213 als gering bewertet wird.

Zu Woche 130 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Heilung.

Klinische Anzeichen und Symptome

In der Studie 213 wurden die Veränderungen der klinischen Anzeichen und Symptome „Husten“, „Hämoptyse“, „Dyspnoe“, „Brust-/Thoraxschmerz“, „Nächtliches Schwitzen“,

„Gewichtsverlust“, „Appetitverlust“ und „Fiebriges Gefühl“ im Studienverlauf erhoben. Dazu wurde durch das Studienpersonal anhand von körperlichen Untersuchungen, Laboruntersuchungen, Röntgenuntersuchungen und Patientenberichten über Beschwerden erfasst, ob bestimmte Anzeichen oder Symptome seit der letzten Visite vorhanden oder nicht vorhanden waren und, wenn sie vorhanden waren, die Häufigkeit (manchmal, oft, immer) und Intensität (mild, moderat, schwer) eingeschätzt. Es lagen keine Angaben zur konkreten Operationalisierung der Häufigkeitsausprägungen vor. Für den Parameter „Gewichtsverlust“ konnten keine Ergebnisse identifiziert werden.

Für die klinischen Anzeichen und Symptomen „Husten“, „Hämoptyse“, „Dyspnoe“, „Brust-/Thoraxschmerz“, „Nächtliches Schwitzen“, „Appetitverlust“ und „Fiebriges Gefühl“ wurden deskriptive Daten zum Zeitpunkt des Screenings und zu den Visiten bis zum Ende der OBR-Behandlung erhoben. Bezogen auf die ITT-Population konnte bis Monat 18 ein ausreichend hoher Anteil an Personen in der Auswertung berücksichtigt werden. In beiden Behandlungsarmen zeigte sich über den Studienverlauf eine Verringerung der Symptomatik bis Monat 18. Eine vergleichende Analyse mittels Effektschätzer wurde jedoch nicht vorgelegt. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens lassen sich deshalb zu diesem Endpunkt nicht ableiten.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie 213 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der UE erfolgte kontinuierlich während der gesamten Studie. Es wurden die unter Behandlung aufgetretene UE ausgewertet. Die UE umfassen dabei Ereignisse, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind und Ereignisse, die von Baseline fortbestanden und sich verschlimmerten, schwerwiegend waren, im Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen oder zum Tod bzw. Absetzen, Unterbrechen oder Reduzieren des Arzneimittels führten. Es erfolgte eine studienindividuelle Graduierung des Schweregrades gemäß der Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Als schwere UE wurden in der Studie Beeinträchtigungen klassifiziert, die zur Arbeitsunfähigkeit oder zu Einschränkungen in normalen Aktivitäten des täglichen Lebens führen. Eine Begründung, weshalb diese Beeinträchtigung im Rahmen einer MDR-TB-Erkrankung als schwer eingestuft wurden, wurde nicht vorgelegt und die studieneigene Graduierung nach Schweregrad war dadurch nicht gänzlich nachvollziehbar. Zudem wurde nicht erläutert, warum mit der gewählten Operationalisierung weniger schwere als schwerwiegende UEs erfasst wurden.

Ungeklärt der Unsicherheiten in der Operationalisierung zeigen sich zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Auswertung der schweren oder schwerwiegenden UE sowie der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten.

Es wurden keine UE von besonderem Interesse definiert und ausgewertet.

Gesamtbewertung / Fazit

Für Delamanid im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann, liegen auf Basis der Phase-III-RCT 213 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Endpunktkategorie Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Kategorie Morbidität wurden die Endpunkte „Heilung“ und „Klinische Anzeichen und Symptome“ als patientenrelevant identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen. Es zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie nicht erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Aus den Daten lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Delamanid zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die für die Nutzenbewertung herangezogene RCT 213 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

Bei der randomisierten Studienpopulation bestehen Unsicherheiten, weshalb für knapp ein Drittel der Studienteilnehmenden zu Baseline kein Nachweis der MDR-TB mittels Flüssigkultur erbracht werden konnte. Eine weitere Unsicherheit zu der von 2011 bis 2016 durchgeführten Studie ist dadurch bedingt, dass die in der Studie eingesetzten Antibiotika gemäß der Leitlinienempfehlungen nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbilden und damit die Übertragbarkeit der Studie auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext fraglich ist.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

- b) Kinder und Jugendliche mit multiresistenter Lungentuberkulose und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie 233 ist eine offene, unkontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Delamanid bei Kindern und Jugendlichen ab Geburt bis zu einem Alter von 17 Jahren mit einer bestätigten Diagnose oder Verdachtsdiagnose einer MDR-TB. In der sechsmonatigen Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten mit altersabhängigen Delamanid-Dosen und einer OBR behandelt. In der Nachbehandlungs- und der Follow-up-Phase bis Monat 24 wurde die Behandlung auf OBR reduziert. Die 37 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden in vier Altersgruppen (0–2, 3–5, 6–11, 12–17 Jahre) eingeteilt. Für die Nutzenbewertung wird lediglich die Altersgruppe der 3- bis 5-Jährigen als relevant erachtet. Die Ergebnisse der anderen Altersgruppen wurden nicht berücksichtigt, da die Dosierung mit Delamanid in diesen nicht oder größtenteils nicht wie in der Fachinformation vorgesehen erfolgte. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier darüber hinaus die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, unkontrollierten, pharmakokinetischen Phase-I-Studie 232 dar. In dieser wurden die Patientinnen und Patienten für 10 Tage mit Delamanid plus OBR behandelt. Die 37 Patientinnen und Patienten, die die Studie 232 abgeschlossen haben, wurden in der Anschlussstudie 233 weiterbehandelt. Aufgrund der nicht fachinformationskonformen Anwendungsdauer und dem kurzen Beobachtungszeitraum der Studie 232 werden für die Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse der Studie 233 herangezogen.

Als Basis der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Altersgruppe der 3- bis 5-Jährigen der Studie 233 nachfolgend abgebildet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Gesamtmortalität wurde in der Studie 233 erfasst. Zu Studienende in Monat 24 war eine Person in der Altersgruppe 3–5 Jahre verstorben und eine Person Lost to Follow-up. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs, der geringen Ereigniszahl und des fehlenden Vergleichs kann der Effekt von Delamanid auf die Mortalität in der pädiatrischen Population nicht abschließend beurteilt werden.

Morbidität

Heilung

Das Behandlungsergebnis wurde vom ärztlichen Prüfpersonal 24 Monate nach Verabreichen der ersten Dosis Delamanid erfasst wurde. Die Einschätzung des Behandlungsergebnisses erfolgte nach WHO-Ergebnisdefinition für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit MDR-TB. Drei der zwölf Studienteilnehmenden wurden zu Studienende als geheilt erfasst. Die Beschreibung der Operationalisierung weist jedoch Lücken auf. Es ist nicht beschrieben, auf welches Dokument der WHO sich die Einteilung der Behandlungsergebnisse bezieht. Es bleibt somit offen, welche Kriterien zur Anwendung kamen und ob diese für Kinder und Jugendliche gleichermaßen angewendet wurden. Insbesondere die paucibaziliäre Form der TB und die

Schwierigkeit bei der Abgabe von Sputumproben kann bei Kindern den kulturellen Nachweis der TB und damit auch den Nachweis der Heilung deutlich erschweren.

Klinische Anzeichen und Symptome

Das Vorliegen von klinischen Anzeichen und Symptomen einer TB-Erkrankung wurde in Studie 233 im Studienverlauf durch das Studienpersonal erhoben. Die Beschreibung der Operationalisierung weist jedoch Lücken auf. Es ist nicht beschrieben, wie die Erhebung erfolgte, z. B. anhand einer Befragung oder eines Fragebogens und wer Auskunft erteilte. Darüber hinaus ist unklar, auf welchen Zeitraum und welche Schwere sich die Anzeichen und Symptome beziehen und ob es sich hierbei um neu aufgetretene Symptome oder bereits seit längerem bestehende handelt. Die Parameter „Gewichtsverlust“ und „Gedeihstörungen“ sind nicht näher definiert. Die Validität der erhobenen Anzeichen und Symptome kann aufgrund der Unklarheiten in der Erhebung und der Definition der Anzeichen und Symptome nicht abschließend beurteilt werden; sie werden deshalb ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Am Tag 182, nach Abschluss der Delamanid-Behandlung, wurde für die 12 Studienteilnehmenden einmal das klinische Anzeichen „Nachtschweiß“ sowie einmal das Anzeichen „Appetitverlust“ erhoben.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie 233 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

UE wurden in Studie 233 ab der ersten Verabreichung von Delamanid bis Tag 365 für die einzelne Patientin / den einzelnen Patienten erhoben. Es wurden die unter Behandlung aufgetretene UE ausgewertet. Die erhobenen UE umfassen Ereignisse, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind und Ereignisse, die von Baseline fortbestanden und sich verschlimmerten, schwerwiegend waren, im Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen oder zum Tod bzw. Absetzen, Unterbrechen oder Reduzieren des Arzneimittels führten. Es wurden keine UE von besonderem Interesse definiert und ausgewertet.

UE, die zwischen Studieneinschluss und Beginn der Studienmedikation auftraten, wurden nicht erfasst. Bei den Patientinnen und Patienten in Studie 233 handelt es sich um Personen, die bereits mit Delamanid in Studie 232 vorbehandelt sind. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bereits UE während der Behandlung mit Delamanid in Studie 232 auftraten, die bis Beginn der Studie 233 fortbestanden und somit nicht als UE abgebildet werden können.

Bis Tag 365 traten bei ca. 8 % schwere UE und bei 17 % schwerwiegende UE auf. Bei keiner Person führten UE zum Abbruch der Delamanid-Therapie.

Gesamtbewertung

Für Delamanid im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann, liegen auf Basis der offenen, unkontrollierten Studie 233 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. Für die Nutzenbewertung wurden lediglich die Studienergebnisse der Altersgruppe der 3- bis 5-Jährigen herangezogen, da die Dosierung in den anderen Altersgruppen nicht fachinformationskonform erfolgte.

In der Studie 233 trat ein Todesfall auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Endpunkte „Heilung“ und „Klinische Anzeichen und Symptome“ erfasst. Aufgrund von Limitationen hinsichtlich der Operationalisierung, des einarmigen Studiendesigns und der geringen Fallzahl sind keine abschließenden Aussagen in diesen Endpunktkategorien möglich. Aus den Daten zur Morbidität lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Es wurden weiterhin keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich aufgrund des geringen Stichprobenumfangs, der geringen Ereigniszahl und des fehlenden Vergleichs zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Aufgrund fehlender vergleichender Daten der einarmigen Studie 233 stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Delamanid für die Behandlung der multiresistenten Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegte Studie 233 liegt aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Es wurden keine vergleichenden Studien vorgelegt. In der Gesamtschau resultiert aus den genannten Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Delamanid nach Aufhebung der Freistellung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGB V. Delyba wurde als Orphan Drug zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Delyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.“

Für die Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit multiresistenter Lungentuberkulose, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann
- b) Kinder und Jugendliche mit multiresistenter Lungentuberkulose und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann

Patientengruppe a)

Für Delamanid im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann, liegen auf Basis der Phase-III-RCT 213 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Zusammenfassend zeigen sich in den drei Endpunktkategorien keine statistisch signifikanten Unterschiede. Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie nicht erhoben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingeschätzt. In der Gesamtschau wird für diese Patientengruppe ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Patientengruppe b)

Für Delamanid im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann, liegen auf Basis der offenen, unkontrollierten Studie 233 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. Für die Nutzenbewertung wurden lediglich die Studienergebnisse der Altersgruppe der 3- bis 5-Jährigen herangezogen, da die Dosierung in den anderen Altersgruppen nicht fachinformationskonform erfolgte.

In der Studie 233 trat ein Todesfall auf. Auch aus den Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen lassen sich aufgrund des geringen Stichprobenumfangs, der geringen Ereigniszahl und des fehlenden Vergleichs zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

In der Gesamtschau wird für diese Patientengruppe ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit multiresistenter Lungentuberkulose, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (15. Januar 2019) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet der multiresistenten Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen zu gewährleisten, zieht der G-BA die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Bedaquilin zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation heran.

- b) Kinder und Jugendliche mit multiresistenter Lungentuberkulose und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse (20. August 2020 und 16. September 2021) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet der multiresistenten Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Kindern und Jugendlichen zu gewährleisten, zieht der G-BA die in den Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Bedaquilin zugrunde gelegten Herleitungen der Zielpopulation heran.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Deltyba (Wirkstoff: Delamanid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/deltyba-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Delamanid sollte nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit MDR-TB erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Es wird empfohlen, Delamanid als direkt überwachte Therapie (DOT) anzuwenden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2022).

Behandlungsdauer:

Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Anwendung von Delamanid ist auf 24 Wochen begrenzt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a) und b)				
Delamanid	2 x täglich für 24 Wochen	168	1	168

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht 17-Jähriger: 67,0 kg).²

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a)					
Delamanid	100 mg	200 mg	4 x 50 mg	168	672 x 50 mg
Patientenpopulation b)					
Delamanid	Patientinnen bzw. Patienten ≥ 10 kg bis < 20 kg				
	25 mg	50 mg	2 x 25 mg	168	336 x 25 mg
	Patientinnen bzw. Patienten ≥ 20 kg bis < 30 kg				
	50 mg; 25 mg	75 mg	3 x 25mg	168	504 x 25 mg
	Patientinnen bzw. Patienten ≥ 30 kg bis < 50 kg				
	50 mg	100 mg	2 x 50 mg	168	336 x 50 mg
	Patientinnen bzw. Patienten ≥ 50 kg				
	100 mg	200 mg	4 x 50 mg	168	672 x 50 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Delamanid 50 mg	48 FTA	1 800,30 €	1,77 €	102,22 €	1 696,31 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Delamanid 25 mg TSE ³	-	-	-	-	-
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Tabax: 15. April 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 3. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer ein Dossier zur Nutzenbewertung von Delamanid beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Februar 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 28. März 2022 statt.

³ Delamanid 25 mg, Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, sind derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar. Daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. April 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Februar 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. März 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. April 2022 20. April 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken