

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Delamanid

Vom 5. Mai 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	18
4.	Verfahrensablauf.....	18
5.	Beschluss	20
6.	Anhang	33
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
B.	Bewertungsverfahren	42
1.	Bewertungsgrundlagen	42
2.	Bewertungsentscheidung.....	42
2.1	Nutzenbewertung	42
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	43
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	44
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	49
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	50
5.1	Stellungnahme der Otsuka Novel Products GmbH.....	50
5.2	Stellungnahme Dr. Avsar.....	71

5.3	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.	80
5.4	Stellungnahme der DGP und GPP	83
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	95
D.	Anlagen	102
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	102

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 vorgetragenen 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

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

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

(=Studie 204) als bedingte Zulassung erteilt. Eine Auflage der EMA für die bedingte Zulassung war die Beendigung der konfirmatorischen 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 Ereigniszeitanalyse 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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch 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

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
	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 €
Delamanid 25 mg TSE ³	-	-	-	-	-
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Tab: 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

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

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.

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

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. Mai 2022 (BAnz AT 27.05.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Delamanid wie folgt ergänzt:**

Delamanid

Beschluss vom: 5. Mai 2022
In Kraft getreten am: 5. Mai 2022
BANZ AT 10.06.2022 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. September 2021):

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 Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Delamanid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Delamanid:

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Delamanid:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

RCT 213: Delamanid plus OBR vs. Placebo plus OBR, 130 Wochen (ITT-Population)

Mortalität

Studie 213 Endpunkt	Delamanid plus OBR		Placebo plus OBR		Intervention vs. Kontrolle
	N	Todesfälle n (%)	N	Todesfälle n (%)	Relatives Risiko für Versterben [95%-KI]; p-Wert ^a
Gesamt-mortalität	341	18 (5,3)	170	8 (4,7)	1,12 [0,50; 2,53]; 0,7815

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Februar 2022) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Studie 213 Endpunkt	Delamanid plus OBR		Placebo plus OBR		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ^a
Heilung	339	264 (77,9)	170	130 (76,5)	1,02 [0,92; 1,13]; 0,7209
Dauerhafte Sputumkulturkonversion (ergänzend dargestellt)					
Personen mit dauerhafter Sputumkulturkonversion	341	263 (77,1)	170	132 (77,6)	-
	N	Median in Tagen (SCC) [95 %-KI]	N	Median in Tagen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ^b
Mediane Zeit bis zur dauerhaften SCC	341	48 [42; 56]	170	56 [50; 64]	1,09 [0,88; 1,34]; 0,4358

Studie 213 Endpunkt	Delamanid plus OBR			Placebo plus OBR		
	Screening N = 341	Woche 26 N = 307	Monat 18 N = 287	Screening N = 170	Woche 26 N = 154	Monat 18 N = 146
	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c
Klinische Anzeichen und Symptome						
Brustschmerz						
Symptom vorhanden	139 (40,8)	28 (9,1)	16 (5,6)	83 (48,8)	14 (9,1)	11 (7,5)
Häufigkeit						
manchmal	102 (29,9)	27 (8,8)	16 (5,6)	56 (32,9)	11 (7,1)	9 (6,2)
oft	29 (8,5)	1 (0,3)	0	19 (11,2)	3 (1,9)	2 (1,4)
immer	8 (2,3)	0	0	8 (4,7)	0	0

Studie 213 Endpunkt	Delamanid plus OBR			Placebo plus OBR		
	Screening N = 341	Woche 26 N = 307	Monat 18 N = 287	Screening N = 170	Woche 26 N = 154	Monat 18 N = 146
	<i>n (%)^c</i>	<i>n (%)^c</i>	<i>n (%)^c</i>	<i>n (%)^c</i>	<i>n (%)^c</i>	<i>n (%)^c</i>
Intensität mild moderat schwer	99 (29,0) 40 (11,7) 0	28 (9,1) 0 0	16 (5,6) 0 0	62 (36,5) 21 (12,4) 0	10 (6,5) 4 (2,6) 0	26 (6,0) 1 (0,2) 0
Husten						
Symptom vorhanden	315 (92,4)	123 (40,1)	57 (19,9)	161 (94,7)	51 (33,1)	35 (24,0)
Häufigkeit manchmal oft immer	140 (41,1) 118 (34,6) 57 (16,7)	118 (38,4) 3 (1,0) 2 (0,7)	53 (18,5) 2 (0,7) 2 (0,7)	66 (38,8) 71 (41,8) 24 (14,1)	46 (29,9) 4 (2,6) 1 (0,6)	29 (19,9) 3 (2,1) 3 (2,1)
Intensität mild moderat schwer	163 (47,8) 145 (42,5) 7 (2,1)	118 (38,4) 5 (1,6) 0	54 (18,8) 3 (1,0) 0	88 (51,8) 70 (41,2) 3 (1,8)	45 (29,2) 6 (3,9) 0	28 (19,2) 7 (4,8) 0
Dyspnoe						
Symptom vorhanden	164 (48,1)	44 (14,3)	28 (9,8)	79 (46,5)	18 (11,8)	18 (12,3)
Häufigkeit manchmal oft immer	101 (29,6) 46 (13,5) 17 (5,0)	39 (12,7) 4 (1,3) 1 (0,3)	23 (8,0) 5 (1,7) 0	50 (29,4) 20 (11,8) 9 (5,3)	13 (8,5) 2 (1,3) 3 (2,0)	12 (8,2) 4 (2,7) 2 (1,4)
Intensität mild moderat schwer	115 (33,7) 48 (14,1) 1 (0,3)	39 (12,7) 5 (1,6) 0	24 (8,4) 3 (1,0) 1 (0,3)	56 (32,9) 22 (12,9) 1 (0,6)	14 (9,2) 3 (2,0) 1 (0,7)	13 (8,9) 5 (3,5) 0
Fiebriges Gefühl						
Symptom vorhanden	102 (29,9)	5 (1,6)	2 (0,7)	48 (28,2)	4 (2,6)	2 (1,4)
Häufigkeit manchmal oft immer	68 (19,9) 23 (6,7) 11 (3,2)	5 (1,6) 0 0	2 (0,7) 0 0	31 (18,2) 12 (7,1) 5 (2,9)	4 (2,6) 0 0	2 (1,4) 0 0
Intensität mild moderat schwer	68 (19,9) 33 (9,7) 1 (0,3)	3 (1,0) 2 (0,7) 0	2 (0,7) 0 0	29 (17,1) 19 (11,2) 0	3 (1,9) 1 (0,6) 0	2 (1,4) 0 0
Hämoptyse						
Symptom vorhanden	93 (27,3)	5 (1,6)	1 (0,3)	44 (25,9)	4 (2,6)	0
Häufigkeit						

Studie 213 Endpunkt	Delamanid plus OBR			Placebo plus OBR		
	Screening N = 341	Woche 26 N = 307	Monat 18 N = 287	Screening N = 170	Woche 26 N = 154	Monat 18 N = 146
	<i>n (%)^c</i>	<i>n (%)^c</i>	<i>n (%)^c</i>	<i>n (%)^c</i>	<i>n (%)^c</i>	<i>n (%)^c</i>
manchmal	80 (23,5)	3 (1,0)	1 (0,3)	37 (21,8)	4 (2,6)	0
oft	9 (2,6)	2 (0,7)	0	7 (4,1)	0	0
immer	4 (1,2)	0	0	0	0	0
Intensität						
mild	75 (22,0)	5 (1,6)	1 (0,3)	37 (21,8)	4 (2,6)	0
moderat	17 (5,0)	0	0	6 (3,5)	0	0
schwer	1 (0,3)	0	0	1 (0,6)	0	0
Appetitverlust						
Symptom vorhanden	111 (32,6)	13 (4,2)	6 (2,1)	64 (37,6)	8 (5,2)	3 (2,1)
Häufigkeit						
manchmal	48 (14,1)	9 (2,9)	5 (1,7)	27 (15,9)	7 (4,5)	2 (1,4)
oft	33 (9,7)	4 (1,3)	1 (0,3)	17 (10,0)	1 (0,6)	1 (0,7)
immer	30 (8,8)	0	0	19 (11,2)	0	0
Intensität						
mild	61 (17,9)	10 (3,3)	5 (1,7)	39 (22,9)	7 (4,5)	2 (1,4)
moderat	49 (14,4)	3 (1,0)	1 (0,3)	24 (14,1)	1 (0,6)	1 (0,7)
schwer	1 (0,3)	0	0	1 (0,6)	0	0
Nächtliches Schwitzen						
Symptom vorhanden	134 (39,3)	9 (2,9)	6 (2,1)	63 (37,1)	3 (1,9)	0
Häufigkeit,						
manchmal	76 (22,3)	8 (2,6)	6 (2,1)	29 (17,1)	3 (1,9)	0
oft	41 (12,0)	1 (0,3)	0	25 (14,7)	0	0
immer	17 (5,0)	0	0	9 (5,3)	0	0
Intensität,						
mild	81 (23,8)	8 (2,6)	6 (2,1)	31 (18,2)	3 (1,9)	0
moderat	50 (14,7)	1 (0,3)	0	28 (16,5)	0	0
schwer	3 (0,9)	0	0	4 (2,4)	0	0

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie 213 Endpunkt	Delamanid plus OBR	Placebo plus OBR	Intervention vs. Kontrolle
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Studie 213	nicht erhoben		

Nebenwirkungen

Studie 213 Endpunkt	Delamanid plus OBR		Placebo plus OBR		Intervention vs. Kontrolle
	N ^d	n (%)	N ^d	n (%)	Relatives Risiko[95 %-KI]; p-Wert) ^a
UE ^e	341	336 (98,5)	170	165 (97,1)	-
Schwere UE ^e (ergänzend dargestellt)	341	81 (23,8)	170	37 (21,8)	1,09 [0,78; 1,54]; 0,6155
Schwerwiegende UE ^e	341	89 (26,1)	170	47 (27,6)	0,94 [0,70; 1,28]; 0,7095
UE, das zum Abbruch von Delamanid bzw. Placebo führte	341	8 (2,3)	170	3 (1,8)	1,33 [0,36; 4,95]; 0,6699

Studie 213 Endpunkt <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Delamanid plus OBR		Placebo plus OBR	
	N	n (%)	N	n (%)
UE^e jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme sowie einer Differenz von $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen				
Schmerzen im Oberbauch	341	35 (10,3)	170	28 (16,5)
Gastritis	341	77 (22,6)	170	27 (15,9)
Nausea	341	95 (27,9)	170	56 (32,9)
Rückenschmerzen	341	44 (12,9)	170	31 (18,2)
Erkrankungen des Nervensystems	341	191 (56,0)	170	80 (47,1)
Kopfschmerzen	341	104 (30,5)	170	39 (22,9)
Psychiatrische Erkrankungen	341	147 (43,1)	170	92 (54,1)

- a) p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Keine Angaben zu Stratifizierungsvariablen.
- b) Nach Risiko-Kategorie stratifizierte Analyse basierend auf einem Cox-Modell; p-Wert basierend auf Wald-Test.
- c) Prozentangaben beziehen sich auf die Personen mit verfügbaren Werten.
- d) Sicherheitspopulation
- e) 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.

Abkürzungen:

KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OBR = Optimized Background Treatment Regimen; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis

- 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie 233 (einarinig, offen): Delamanid plus OBR; Altersgruppe 3- bis 5-Jährige Kinder; 24 Monate

Mortalität

Studie 233 Endpunkt	Delamanid plus OBR	
	N ^a	Todesfälle n
Gesamtmortalität	12	1

Morbidität

Studie 233 Endpunkt	Delamanid plus OBR	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Heilung	12	3 (25)

Studie 233 Endpunkt	Delamanid plus OBR					
	Baseline ^b		Tag 182		Tag 365	
	N ^a	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Klinische Anzeichen und Symptome						
Husten	12	1 (8)	12	0	11	0
Fieber	12	0	12	0	11	0
Gewichtsverlust	12	1 (8)	12	0	11	0
Gedeihstörung	12	0	12	0	11	0
Hämoptyse	12	0	12	0	11	0
Dyspnoe	12	0	12	0	11	1 (8)
Thorax- /Brustschmerz	12	0	12	0	11	0
Nachtschweiß	12	0	12	1 (8)	11	0
Appetitverlust	12	1 (8)	12	1 (8)	11	0

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie 233 Endpunkt	Delamanid plus OBR
Lebensqualität	
Studie 233	Nicht erhoben

Nebenwirkungen

Studie 233 Endpunkt	Delamanid plus OBR	
	N ^a	n (%)
UE ^c	12	12 (100)
Schwere UE	12	1 (8)
SUE	12	2 (17)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	12	0

Studie 233 Endpunkt <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Delamanid plus OBR	
	N ^a	n (%)
UE^d jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥10 %		
Endokrine Erkrankungen	12	2 (17)
Hypothyreose	12	2 (17)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12	5 (42)
Erbrechen	12	2 (17)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12	2 (17)
Fieber	12	2 (17)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12	11 (92)
Infektion der unteren Atemwege	12	3 (25)
Pneumonie	12	3 (25)
Infektion der oberen Atemwege	12	5 (42)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12	4 (33)
Hauteinriss	12	2 (17)
Untersuchungen	12	4 (33)
Kortikotropin im Blut erhöht	12	2 (17)
Leberfunktionstest erhöht	12	2 (17)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12	4 (33)

Studie 233 Endpunkt MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Delamanid plus OBR	
	N ^a	n (%)
Hyperurikämie	12	4 (33)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12	4 (33)
Arthralgie	12	3 (25)
Erkrankungen des Nervensystems	12	4 (33)
Kopfschmerzen	12	2 (17)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12	2 (17)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12	2 (17)
a) Sicherheitspopulation b) Baseline ist definiert als die letzte Erhebung vor Beginn der Studienmedikation Delamanid. c) Patientenrelevanz der zusammenfassenden Kategorie unklar. d) UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen oder wenn das UE bereits zu Baseline bestand und schwerwiegend war, mit dem Studienmedikament im Zusammenhang stand oder zum Tod bzw. Abbruch, Unterbrechung oder Reduktion der Studienmedikation führte. Es wurden Personen nur für das schwerwiegendste von mehreren eines bestimmten nach MedDRA bestimmten UE gezählt. Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OBR = Optimized Background Treatment Regimen; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis		

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

- Erwachsene mit multiresistenter Lungentuberkulose, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann
ca. 70 - 100 Patientinnen und Patienten
- 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
ca. 10 - 14 Patientinnen und Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Delamanid	23 748,34 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2022)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Delamanid FTA	11 874,17 € - 23 748,34 €
Delamanid TSE ²	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. April 2022)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Mai 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

² Delamanid 25 mg, Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, sind derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar. Daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. Mai 2022 (BAnz AT 27.05.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Delamanid wie folgt ergänzt:

Delamanid

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. September 2021):

Deltyba 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 Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Delamanid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Delamanid:

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Delamanid:

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



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

RCT 213: Delamanid plus OBR vs. Placebo plus OBR, 130 Wochen (ITT-Population)

Mortalität

Studie 213 Endpunkt	Delamanid plus OBR		Placebo plus OBR		Intervention vs. Kontrolle
	N	Todesfälle n (%)	N	Todesfälle n (%)	Relatives Risiko für Versterben [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamt mortalität	341	18 (5,3)	170	8 (4,7)	1,12 [0,50; 2,53]; 0,7815

Morbidität

Studie 213 Endpunkt	Delamanid plus OBR		Placebo plus OBR		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert ^a
Heilung	339	264 (77,9)	170	130 (76,5)	1,02 [0,92; 1,13]; 0,7209

Dauerhafte Sputumkulturkonversion (ergänzend dargestellt)

Personen mit dauerhafter Sputumkulturkonversion	341	263 (77,1)	170	132 (77,6)	–
	N	Median in Tagen (SCC) [95 %-KI]	N	Median in Tagen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^b
Mediane Zeit bis zur dauerhaften SCC	341	48 [42; 56]	170	56 [50; 64]	1,09 [0,88; 1,34]; 0,4358

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Februar 2022), sofern nicht anders indiziert.



Studie 213 Endpunkt	Delamanid plus OBR			Placebo plus OBR		
	Screening N = 341	Woche 26 N = 307	Monat 18 N = 287	Screening N = 170	Woche 26 N = 154	Monat 18 N = 146
	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c
Klinische Anzeichen und Symptome						
Brustschmerz						
Symptom vorhanden	139 (40,8)	28 (9,1)	16 (5,6)	83 (48,8)	14 (9,1)	11 (7,5)
Häufigkeit						
manchmal	102 (29,9)	27 (8,8)	16 (5,6)	56 (32,9)	11 (7,1)	9 (6,2)
oft	29 (8,5)	1 (0,3)	0	19 (11,2)	3 (1,9)	2 (1,4)
immer	8 (2,3)	0	0	8 (4,7)	0	0
Intensität						
mild	99 (29,0)	28 (9,1)	16 (5,6)	62 (36,5)	10 (6,5)	26 (6,0)
moderat	40 (11,7)	0	0	21 (12,4)	4 (2,6)	1 (0,2)
schwer	0	0	0	0	0	0
Husten						
Symptom vorhanden	315 (92,4)	123 (40,1)	57 (19,9)	161 (94,7)	51 (33,1)	35 (24,0)
Häufigkeit						
manchmal	140 (41,1)	118 (38,4)	53 (18,5)	66 (38,8)	46 (29,9)	29 (19,9)
oft	118 (34,6)	3 (1,0)	2 (0,7)	71 (41,8)	4 (2,6)	3 (2,1)
immer	57 (16,7)	2 (0,7)	2 (0,7)	24 (14,1)	1 (0,6)	3 (2,1)
Intensität						
mild	163 (47,8)	118 (38,4)	54 (18,8)	88 (51,8)	45 (29,2)	28 (19,2)
moderat	145 (42,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	70 (41,2)	6 (3,9)	7 (4,8)
schwer	7 (2,1)	0	0	3 (1,8)	0	0
Dyspnoe						
Symptom vorhanden	164 (48,1)	44 (14,3)	28 (9,8)	79 (46,5)	18 (11,8)	18 (12,3)
Häufigkeit						
manchmal	101 (29,6)	39 (12,7)	23 (8,0)	50 (29,4)	13 (8,5)	12 (8,2)
oft	46 (13,5)	4 (1,3)	5 (1,7)	20 (11,8)	2 (1,3)	4 (2,7)
immer	17 (5,0)	1 (0,3)	0	9 (5,3)	3 (2,0)	2 (1,4)
Intensität						
mild	115 (33,7)	39 (12,7)	24 (8,4)	56 (32,9)	14 (9,2)	13 (8,9)
moderat	48 (14,1)	5 (1,6)	3 (1,0)	22 (12,9)	3 (2,0)	5 (3,5)
schwer	1 (0,3)	0	1 (0,3)	1 (0,6)	1 (0,7)	0
Flebriges Gefühl						
Symptom vorhanden	102 (29,9)	5 (1,6)	2 (0,7)	48 (28,2)	4 (2,6)	2 (1,4)
Häufigkeit						
manchmal	68 (19,9)	5 (1,6)	2 (0,7)	31 (18,2)	4 (2,6)	2 (1,4)
oft	23 (6,7)	0	0	12 (7,1)	0	0
immer	11 (3,2)	0	0	5 (2,9)	0	0
Intensität						
mild	68 (19,9)	3 (1,0)	2 (0,7)	29 (17,1)	3 (1,9)	2 (1,4)
moderat	33 (9,7)	2 (0,7)	0	19 (11,2)	1 (0,6)	0
schwer	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Hämoptyse						
Symptom vorhanden	93 (27,3)	5 (1,6)	1 (0,3)	44 (25,9)	4 (2,6)	0
Häufigkeit						
manchmal	80 (23,5)	3 (1,0)	1 (0,3)	37 (21,8)	4 (2,6)	0
oft	9 (2,6)	2 (0,7)	0	7 (4,1)	0	0
immer	4 (1,2)	0	0	0	0	0



Intensität						
mild	75 (22,0)	5 (1,6)	1 (0,3)	37 (21,8)	4 (2,6)	0
moderat	17 (5,0)	0	0	6 (3,5)	0	0
schwer	1 (0,3)	0	0	1 (0,6)	0	0

Appetitverlust

Symptom vorhanden	111 (32,6)	13 (4,2)	6 (2,1)	64 (37,6)	8 (5,2)	3 (2,1)
Häufigkeit						
manchmal	48 (14,1)	9 (2,9)	5 (1,7)	27 (15,9)	7 (4,5)	2 (1,4)
oft	33 (9,7)	4 (1,3)	1 (0,3)	17 (10,0)	1 (0,6)	1 (0,7)
immer	30 (8,8)	0	0	19 (11,2)	0	0
Intensität						
mild	61 (17,9)	10 (3,3)	5 (1,7)	39 (22,9)	7 (4,5)	2 (1,4)
moderat	49 (14,4)	3 (1,0)	1 (0,3)	24 (14,1)	1 (0,6)	1 (0,7)
schwer	1 (0,3)	0	0	1 (0,6)	0	0

Nächtliches Schwitzen

Symptom vorhanden	134 (39,3)	9 (2,9)	6 (2,1)	63 (37,1)	3 (1,9)	0
Häufigkeit						
manchmal	76 (22,3)	8 (2,6)	6 (2,1)	29 (17,1)	3 (1,9)	0
oft	41 (12,0)	1 (0,3)	0	25 (14,7)	0	0
immer	17 (5,0)	0	0	9 (5,3)	0	0
Intensität						
mild	81 (23,8)	8 (2,6)	6 (2,1)	31 (18,2)	3 (1,9)	0
moderat	50 (14,7)	1 (0,3)	0	28 (16,5)	0	0
schwer	3 (0,9)	0	0	4 (2,4)	0	0

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie 213 Endpunkt	Delamanid plus OBR	Placebo plus OBR	Intervention vs. Kontrolle
------------------------	--------------------	------------------	-------------------------------

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie 213	nicht erhoben
------------	---------------

Nebenwirkungen

Studie 213 Endpunkt	Delamanid plus OBR		Placebo plus OBR		Intervention vs. Kontrolle
	N ^d	n (%)	N ^d	n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert ^a
UE ^e	341	336 (98,5)	170	165 (97,1)	–
Schwere UE ^e (ergänzend dargestellt)	341	81 (23,8)	170	37 (21,8)	1,09 [0,78; 1,54]; 0,6155
Schwerwiegende UE ^e	341	89 (26,1)	170	47 (27,6)	0,94 [0,70; 1,28]; 0,7095
UE, das zum Abbruch von Delamanid bzw. Placebo führte	341	8 (2,3)	170	3 (1,8)	1,33 [0,36; 4,95]; 0,6699



Studie 213 Endpunkt MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Delamanid plus OBR		Placebo plus OBR	
	N	n (%)	N	n (%)
UE ^e jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme sowie einer Differenz von $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen				
Schmerzen im Oberbauch	341	35 (10,3)	170	28 (16,5)
Gastritis	341	77 (22,6)	170	27 (15,9)
Nausea	341	95 (27,9)	170	56 (32,9)
Rückenschmerzen	341	44 (12,9)	170	31 (18,2)
Erkrankungen des Nervensystems	341	191 (56,0)	170	80 (47,1)
Kopfschmerzen	341	104 (30,5)	170	39 (22,9)
Psychiatrische Erkrankungen	341	147 (43,1)	170	92 (54,1)

^a p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Keine Angaben zu Stratifizierungsvariablen.

^b Nach Risiko-Kategorie stratifizierte Analyse basierend auf einem Cox-Modell; p-Wert basierend auf Wald-Test.

^c Prozentangaben beziehen sich auf die Personen mit verfügbaren Werten.

^d Sicherheitspopulation

^e 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.

Abkürzungen:

KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OBR = Optimized Background Treatment Regimen; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis

- 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie 233 (einarmig, offen): Delamanid plus OBR; Altersgruppe 3- bis 5-jährige Kinder; 24 Monate

Mortalität

Studie 233 Endpunkt	Delamanid plus OBR	
	N ^a	Todesfälle n
Gesamtmortalität	12	1



Morbidität

Studie 233 Endpunkt	Delamanid plus OBR	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Heilung	12	3 (25)

Studie 233 Endpunkt	Delamanid plus OBR					
	Baseline ^b		Tag 182		Tag 365	
	N ^a	n (%)	N	n (%)	N	n (%)

Klinische Anzeichen und Symptome

Husten	12	1 (8)	12	0	11	0
Fieber	12	0	12	0	11	0
Gewichtsverlust	12	1 (8)	12	0	11	0
Gedelhstörung	12	0	12	0	11	0
Hämoptyse	12	0	12	0	11	0
Dyspnoe	12	0	12	0	11	1 (8)
Thorax-/Brustschmerz	12	0	12	0	11	0
Nachtschweiß	12	0	12	1 (8)	11	0
Appetitverlust	12	1 (8)	12	1 (8)	11	0

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie 233 Endpunkt	Delamanid plus OBR
------------------------	--------------------

Lebensqualität

Studie 233	Nicht erhoben
------------	---------------

Nebenwirkungen

Studie 233 Endpunkt	Delamanid plus OBR	
	N ^a	n (%)
UE ^c	12	12 (100)
Schwere UE	12	1 (8)
SUE	12	2 (17)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	12	0

Studie 233 Endpunkt MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Delamanid plus OBR	
	N ^a	n (%)

UE^d jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 %

Endokrine Erkrankungen	12	2 (17)
Hypothyreose	12	2 (17)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12	5 (42)
Erbrechen	12	2 (17)



Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12	2 (17)
Fieber	12	2 (17)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12	11 (92)
Infektion der unteren Atemwege	12	3 (25)
Pneumonie	12	3 (25)
Infektion der oberen Atemwege	12	5 (42)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12	4 (33)
Hauterkrankungen	12	2 (17)
Untersuchungen	12	4 (33)
Kortikotropin im Blut erhöht	12	2 (17)
Leberfunktionstest erhöht	12	2 (17)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12	4 (33)
Hyperurikämie	12	4 (33)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12	4 (33)
Arthralgie	12	3 (25)
Erkrankungen des Nervensystems	12	4 (33)
Kopfschmerzen	12	2 (17)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12	2 (17)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12	2 (17)

^a Sicherheitspopulation

^b Baseline ist definiert als die letzte Erhebung vor Beginn der Studienmedikation Delamanid.

^c Patientenrelevanz der zusammenfassenden Kategorie unklar

^d UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen oder wenn das UE bereits zu Baseline bestand und schwerwiegend war, mit dem Studienmedikament im Zusammenhang stand oder zum Tod bzw. Abbruch, Unterbrechung oder Reduktion der Studienmedikation führte. Es wurden Personen nur für das schwerwiegendste von mehreren eines bestimmten nach MedDRA bestimmen UE gezählt.

Abkürzungen:

KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OBR = Optimized Background Treatment Regimen; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis.

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

- Erwachsene mit multiresistenter Lungentuberkulose, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann
ca. 70 bis 100 Patientinnen und Patienten



- 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

ca. 10 bis 14 Patientinnen und Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Delamanid	23 748,34 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. April 2022)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Delamanid FTA	11 874,17 € – 23 748,34 €
Delamanid TSE ²	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. April 2022)

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Mai 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

² Delamanid 25 mg, Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, sind derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar. Daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Delamanid zur Behandlung der multiresistenten Lungentuberkulose 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. November 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Delamanid eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Februar 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Delamanid (Aufhebung der Freistellung: Multiresistente pulmonale Tuberkulose, ≥ 10 kg)



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Delamanid (Aufhebung der Freistellung: Multiresistente pulmonale Tuberkulose, ≥ 10 kg)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Delamanid
- **Handelsname:** Delytba
- **Therapeutisches Gebiet:** Tuberkulose (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Otsuka Novel Products GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 09.03.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Nutzenbewertung nach Aufhebung der Freistellung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGBV

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-11-15-D-742)

Modul 1

(pdf 536,34 kB)

Modul 2

(pdf 516,48 kB)

Modul 3A

(pdf 895,85 kB)

Modul 3B

(pdf 949,41 kB)

Modul 4A

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/754/>

15.02.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Delamanid (Aufhebung der Freistellung: Multiresistente pulmonale Tuberkulose)
(pdf 4,64 MB)

Modul 4B

(pdf 2,99 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 1,93 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 376,51 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 09.03.2022
 - Mündliche Anhörung: 28.03.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 21.03.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **09.03.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Delamanid - 2021-11-15-D-742*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 28.03.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.03.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 28. März 2022 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Delamanid**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Otsuka Novel Products GmbH	08.03.2022
Dr. Korkut Avsar/Lungenärzte am Rundfunkplatz/München bzw. Kuratorium für Tuberkulose in der Welt e.V.	05.03.2022
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä), PD Dr. Bickel	08.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)	09.03.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	09.03.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Otsuka Novel Products GmbH						
Herr Robert Dornheim	ja	nein	nein	Nein	nein	nein
Frau Alexandra Martin	ja	nein	nein	Nein	nein	nein
Herr Dr. Norbert Hittel	ja	ja	ja	Nein	nein	nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä), PD Dr. Bickel						
Herr PD Dr. Markus Bickel	nein	nein	nein	Ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)						
Herr Dr. Nicolas Schönfeld	nein	nein	nein	Nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Paul Bussilliat	ja	nein	nein	Nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Otsuka Novel Products GmbH

Datum	08. März 2022
Stellungnahme zu	Delamanid (Delyba®)
Stellungnahme von	Otsuka Novel Products GmbH (ONPG), Erika-Mann-Str. 21, 80636 München (Robert Dornheim, Norbert Hittel, Alexandra Martin)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Delamanid (Delyba®) ist von der <i>European Medicines Agency</i> (EMA) seit dem 27. April 2014 zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen zugelassen, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann. Am 27. Oktober 2020 hat die EMA die Zulassung auf Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg erweitert und am 16. September 2021 erfolgte eine weitere Zulassungserweiterung auf Jugendliche, Kinder und Kleinkinder (mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg). Die Zulassungen erfolgten auf Basis der Studien 242-06-101, 242-07-204, 242-07-208, 242-08-210, 242-10-116 (für die Erwachsenenpopulation) 242-12-232, 242-12-233 und 242-12-245 (für die pädiatrische Population). Die EMA hat Delamanid am 01. Februar 2008 einen Orphan Drug Status erteilt, der bis heute Gültigkeit hat. Am 7. März 2014 hat ONPG beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) einen Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit nach §35 a Abs. 1a SGB V „Infektionen“ gestellt, dem der G-BA am 17. April 2014 stattgegeben hat. Der G-BA hat mit Schreiben vom 23. September 2020 die Aufhebung der Freistellung von Delyba 50 mg wegen Geringfügigkeit eingeleitet. ONPG hat das Nutzendossier gemäß §35 a SGB V nach erfolgter Vollständigkeitsprüfung durch den G-BA fristgerecht am 03. November	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen

Stellungnehmer: Otsuka

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2021 beim G-BA eingereicht und dieser hat das Bewertungsverfahren am 15. November 2021 gestartet. ONPG hat zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Delamanid die Studien 242-09-213, 242-07-204, 242-07-208, 242-08-210 und 242-10-116 für die Erwachsenenpopulation und die Studien 242-12-232 und 242-12-233 für die pädiatrische Population sowie die Studie 242-12-401 für die erwachsene und pädiatrische Population eingereicht. Auf Grundlage dieser Daten und dem von der EMA erteilten Orphan Drug Status kam ONPG zur Einschätzung des Zusatznutzens als „nicht quantifizierbar“. Am 15. Februar 2022 hat der G-BA die von ihm durchgeführte Nutzenbewertung sowie die Einschätzung des IQWiG zur Kostendarstellung veröffentlicht und das Stellungnahmeverfahren eröffnet. ONPG nimmt zu folgenden Punkten Stellung:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7 Z. 27	Zitat aus der Nutzenbewertung des G-BA <i>Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Delamanid zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.</i> Position von ONPG Die Zulassung von Delamanid beruhte auf der doppel-blinden placebo-kontrollierten Studie 242-07-204. Die Studie 242-09-213, die als einzige Studie in Erwachsenen zur Nutzenbewertung vom G-BA herangezogen wurde, war hingegen nicht Grundlage der Zulassung im April 2014. Der Abschluss der Studie 242-09-213 erfolgte erst nach bereits erteilter Zulassung von Delamanid. Zudem ist ONPG der Auffassung (wie weiter unter näher erläutert), dass die Studie 242-09-213 nur eingeschränkt geeignet ist, die vergleichende Wirksamkeit von Delamanid zu beurteilen. In der Pivotal-Studie 242-07-204 konnte bei mit 2xmal täglich 100 mg Delamanid+optimaler MDR-TB Therapie (optimised	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

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	background regimen (OBR)) gegenüber Placebo+OBR behandelten Patienten nach zwei Monaten eine statistisch signifikant höhere (45.4% versus 29.5%) Sputumkulturkonversions-Rate (SCC-Rate) nachgewiesen werden. SCC als „Surrogate/Biomarker“ Endpunkt galt laut CHMP Richtlinie [1] als relevanter Wirksamkeitsendpunkt in MDR-TB Pivotal-Studien und Delamanid wurde entsprechend dieses Resultats von der EMA zugelassen. Sputumkulturkonversion ist auch als patientenrelevanter Parameter hinsichtlich der Isolation von Bedeutung. Die für die Zulassung relevante Pivotal-Studie 242-07-204 wurde wegen ihrer nur 2-monatigen Behandlungsdauer und des fehlenden Behandlungsergebnisses nach 24 Monaten nicht berücksichtigt. Allerdings wurden in der auf die Studie 242-07-204 folgenden offenen Anschlussstudie 242-07-208 die Patienten für 6 Monate mit Delamanid + OBR behandelt und das Behandlungsergebnis nach 24 Monaten wurde mittels der Studie 242-10-116 erfasst. Das Design der Studie 242-09-213 entsprach den zum Zeitpunkt der Protokollerstellung (2011) vorgegebenen Bedingungen der MDR-TB Behandlung und den damals geltenden regulatorischen und ethischen Rahmenbedingungen. In Studien mit einem neuen Arzneimittel ohne nachgewiesene Wirksamkeit, war es nur möglich, dieses zusätzlich zur bestmöglichen MDR-TB Therapie (OBR) zu verabreichen. Zum Zeitpunkt der Protokollerstellung konnte auch durchaus erwartet werden, dass das Hinzufügen eines	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. 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.

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	neuen, wirksamen Antibiotikums zur OBR-Behandlung zu einer Verbesserung des Behandlungsergebnisses führt (laut WHO betrug der Behandlungserfolg bei Patienten, die ihre MDR-TB Behandlung in 2009 begannen und in 2011 beendeten 48%, bei extensiv resistenter Tuberkulose (XDR-TB) Patienten 33%) [2]. Im Verlauf der Studie 242-09-213 änderten sich diese Ausgangsbedingungen jedoch wesentlich. So konnte das Resistenzprofil einzelner Patienten durch neue Rapid-Diagnose-Verfahren (line probe assays, GeneXpert^(R)) schneller erfasst und die Auswahl der wirksamen Medikamente entsprechend schnell angepasst werden. Außerdem wurden bereits zugelassene Antibiotika nun ebenfalls zur Behandlung der MDR-TB empfohlen (Chinolone, Carbapeneme, Linezolid). Entsprechend dieser Entwicklung war der Behandlungserfolg (77,2%) des Placebo+OBR-Arms der Studie 242-09-213 wesentlich verbessert gegenüber dem, zum Zeitpunkt der Studienplanung, zu erwarteten Ergebnis, welches durch Hinzufügen von Delamanid nicht mehr signifikant verbessert werden konnte. Ergänzend sei erwähnt, dass die in die Studie 242-09-213 aufgenommene Patientenpopulation im Wesentlichen nicht der Patientenpopulation entspricht, für die Delamanid in der EU zugelassen wurde: den Einschlusskriterien der Studie 242-09-213 folgend, sollten für alle in diese Studie rekrutierten Patienten eine ausreichende Anzahl von wirksamen und verträglichen Antibiotika zur Verfügung stehen, entsprechend waren XDR-TB Patienten von	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 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

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Teilnahme an Studie 242-09-213 ausgeschlossen. Die Zulassung in der EU hingegen gilt gerade für solche Patienten, für die andernfalls kein geeigneter wirksamer Behandlungscocktail mit zugelassenen Arzneimitteln zusammengestellt werden kann (und somit auch für Patienten mit XDR-TB). ONPG bittet den G-BA diese Erklärung zu berücksichtigen	deutschen Versorgungsstandard abbilden und damit die Übertragbarkeit der Studie auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext fraglich ist.
S. 10, Z. 29	Zitat aus der Nutzenbewertung des G-BA <i>Nach Kapitel 5 § 5 Absatz 5 Satz 1 Verfo soll bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Der pU legte keine weiteren Untersuchungen (In-vitro-Daten, epidemiologische Daten) zur Bewertung der Resistenzsituation vor.</i> Position von ONPG Delamanid verfügt über einen neuen, auf den Erreger <i>Mykobakterium tuberculosis (Mtb)</i> bakterizid wirkenden Wirkmechanismus. Delamanid hemmt Syntheseschritte im Aufbau der Mykolsäure, einer wesentlichen Komponente der Zellwand des Mykobakteriums. Mykolsäure findet sich ausschließlich in der Bakterienwand von Mykobakterien und nicht bei gram-positiven Bakterien, gram-negativen Bakterien und ist kein Bestandteil von Säugerzellen. Kein anderes Antibiotikum (bis zur Zulassung von	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Delamanid nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pretomanid im Jahre 2020) verfügt über einen gleichartigen Wirkmechanismus wie Delamanid. In einer Reihe von <i>in-vitro</i> Untersuchungen wurde die bakterizide Wirksamkeit von Delamanid auf Laborstämme von <i>Mtb</i> H37Rv und <i>M. bovis</i> mittels der Agar-Dilutions-Methode untersucht. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von 0.006 bis 0.012 µg/mL waren dabei für Delamanid deutlich niedriger als die entsprechenden MHK der Anti-TB Medikamente, die zum Vergleich ebenfalls bestimmt wurden. Insbesondere waren die MHK von Delamanid unverändert niedrig für Stämme, die Mono-Resistenzen gegen sogenannte 'first-line' TB Medikamente aufweisen. In weiteren <i>in-vitro</i> Modellen konnte gezeigt werden, dass Delamanid eine potente bakterizide Wirkung sowohl auf sich im sauerstoffreichen (aktive Replikation), als auch auf sich im sauerstoffarmen (induziertes Ruhestadium) Milieu befindlichen <i>Mtb</i> hat. In entsprechenden Modellen wurde ebenso die bakterizide Wirkung von Delamanid auf intrazellulär (in Makrophagen) verweilende Mykobakterien nachgewiesen. Eine Reihe von <i>in-vivo</i> Tuberkulose Modellen in Mäusen und Meerschweinchen demonstrierte die 'Early Bacterial Activity' (EBA) und die bakterizide Wirkung, sowie die sterilisierende Wirkung von Delamanid und von Delamanid enthaltenden Kombinationsbehandlungen. Eine Übersicht über die <i>in-vitro</i> und <i>in-vivo</i> prä-klinischen Studien und deren Resultate ist in der Anlage	

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[3] verfügbar, wie auch eine Publikation zum mikrobiologischen Profil von Delamanid. [4] Das Risiko von Primärresistenzen von <i>Mtb</i> gegen Delamanid wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt im Wesentlichen durch das Risiko für spontane Genmutationen im Genom des <i>Mtb</i> bestimmt. Die Gene, deren Mutationen für die Resistenzentwicklung verantwortlich sind, konnten weitgehend identifiziert werden: es bedarf einer Bio-Aktivierung im Mykobakterium, um Delamanid von seiner inaktiven in die wirksame Form zu überführen. Spezifische Mutationen in Genen der in die Bio-Aktivierung involvierten F420-abhängigen Deazaflavin Nitroreduktase verhindern die Konstitution der wirksamen Form und damit der bakteriziden Wirkung von Delamanid. Die entsprechenden Mutations- und damit Spontanresistenzraten der Mykobakterien wurden in der Größenordnung von 10^{-5} bis 10^{-7} ermittelt [4]. Durch den neuartigen Wirkmechanismus von Delamanid sind keine Kreuzresistenzen mit bekannten Antibiotika zu erwarten, einschließlich aller in der in der TB Behandlung eingesetzten (mit der Ausnahme des jetzt für XDR-TB zugelassenen Pretomanid). Dies wird belegt durch eine große Anzahl von <i>in-vitro</i> Untersuchungen, in welchen eine unveränderte MHK von Delamanid bei <i>Mtb</i> Stämmen nachgewiesen wurde, die als gegen die Standardantibiotika für die TB Behandlung resistent gelten. Zur	

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Untersuchung der Kreuzresistenz wurden neben den resistenten Standard-Labor-Stämmen auch klinische Isolate, einschließlich MDR- und XDR-resistenter Stämme, eingeschlossen (siehe prä-klinische Studienübersicht). [3] Als die wesentlichen Ursachen für die erworbenen Resistenz gelten, wie für alle Antibiotika, die unsachgemäße Therapie (Dosis, Dauer) und die mangelnde Therapietreue, sowie speziell bei der MDR-TB Behandlung, ein nicht optimal zusammengestelltes Antibiotika-Regime (hinsichtlich der ausreichenden Anzahl der wirksamen Antibiotika im Regime und hinsichtlich des Ergebnisses der Resistenzprüfung einzelner Komponenten). In klinischen Studien, wie auch bei der Anwendung von Delamanid in der klinischen Praxis, sind Einzelfälle von Resistenzen gegen Delamanid beobachtet worden. Spontanresistenzen wurden bei Baseline-Untersuchungen zu den Studien 242-07-204 und 242-09-213 bei jeweils zwei von 316 bzw. 511 Patienten entdeckt. Erworbene Resistenz trat in Studie 242-09-213 bei vier mit Delamanid behandelten Patienten auf. Bei den vier Patienten wurde die OBR-Behandlung als nur bedingt wirksam gewertet, da sie in allen Fällen aus jeweils nur zwei zusätzlichen Antibiotika bestand. Als „kritische Konzentration“ für Resistenz gegen Delamanid bei der Empfindlichkeitstestung in fester oder flüssiger Kultur galt dabei eine Delamanid Konzentration von 0.2 µ/mL, basierend darauf, dass einerseits die höchste Delamanid Konzentration, bei der alle	

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wildstämme von <i>Mtb</i> am Wachstum gehemmt wurden, 0.05 µg/mL beträgt und andererseits alle bisher aufgrund der verantwortlichen Mutationen resistenten <i>Mtb</i> Stämme minimale Hemmkonzentrationen von 1.6 bis >100 µg/mL aufweisen. ONPG bittet den G-BA diese Erklärung zu berücksichtigen	
S.10, Z. 37	Zitat aus der Nutzenbewertung des G-BA <i>In der für die Nutzenbewertung zu AWG B der Kinder und Jugendlichen mit MDR-TB herangezogenen Studie wurden nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten Untersuchungen zur Resistenz des Erregers Mycobacterium Tuberculosis gegenüber Isoniazid und Rifampicin durchgeführt.</i> Position von ONPG In Übereinstimmung mit dem Paediatric Investigational Plan (PIP), der mit dem Paediatric Committee (PDCO) diskutiert und von ihm bestätigt wurde, bestand die klinische Entwicklung von Delamanid für Kinder mit MDR-TB aus zwei Studien: der 10-tägigen Pharmakokinetik-Studie 242-12-232 und der 6-monatigen Studie 242-12-233 mit Delamanid + OBR gefolgt von der Weiterführung des OBR bis zum Ende der MDR-TB Therapie. Das primäre Ziel dieser Studien war es, mittels Delamanid Plasma-Konzentrationsmessungen, die relevanten Parameter zum PK-	<i>Heilung</i> 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

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Modelling zu erheben und damit die alters-/gewichtsabhängigen Dosierung bei Kindern zu ermitteln, die zu einer vergleichbaren Delamanid Plasmaexposition führt, welche bei Erwachsenen als die wirksame Plasmaexposition gilt. Aufgrund der Problematik bei Kindern Sputumproben zur mikrobiellen Untersuchung auf <i>Mtb</i> zu gewinnen, konnte die in Erwachsenen angewendete Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung (deren wesentliche Komponente die anhaltender Sputum-Kultur-Konversion darstellt) in der Studie 242-12-233 nicht angewendet werden. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde vom Prüfarzt durch die Beurteilung des Verlaufs der klinischen Symptomatik, einschließlich Audiometrie, Röntgenaufnahme der Lunge, Symptome der TB (Husten, Fieber, Gewichtsverlust, Hämoptyse, Dyspnoe, Nachtschweiß, Brustschmerzen, Appetitverlust) erfasst und, entsprechend standardisierten Vorgaben, in die Case Report Forms zu den jeweiligen Studien-Besuchen eingetragen. Einzelheiten dazu wurden in einem dem Prüfarzt zur Verfügung gestellten „Operations Manual“ erklärt. Die Ergebnisse des Verlaufs der klinischen Symptomatik wurden als sekundärer Endpunkt der Studie 242-12-233 mittels deskriptiver Auswertung im Studienreport dargestellt. Bei Erwachsenen konnte bisher keine verlässliche Korrelation zwischen dem nach WHO Richtlinien beurteilten Behandlungserfolg und der Verbesserung der klinischen TB-Symptomatik nachgewiesen werden.	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 paucibazilläre 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. <i>Klinische Anzeichen und Symptome</i> 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 Symptome 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

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ONPG bittet den G-BA diese Erklärung zu berücksichtigen	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. An Tag 182, nach Abschluss der Delamanid-Behandlung, wurde für die 12 Studienteilnehmenden einmal das klinische Anzeichen „Nachtschweiß“ sowie einmal das Anzeichen „Appetitverlust“ erhoben.
Kommentare zu Anzahl der Patient*innen sowie Kosten der Therapie		
S. 8 Z. 3	Zitat aus der Dossierbewertung des IQWiG <i>3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels</i> <i>„Die Angaben des pU geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 wieder. Die vom pU dargestellten Kosten von Delamanid sind überschätzt, weil der pU weder den Apothekenrabatt noch den Herstellerrabatt veranschlagt.“</i> Position von ONPG ONPG korrigiert die Kosten, indem sie den aktuellen Verkaufspreis sowie Apothekenrabatt und Herstellerrabatt gemäß Lauer-	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. Herangezogen wurde der Lauer-Stand vom 15. April 2022.

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Steuerstand 15.12.2021 berücksichtigt: Die Kosten betragen somit bei einem Steuer-Verkaufspreis von 1.800,30€ abzüglich des Apotheken- und Herstellerrabattes 1.696,31€. Vorgeschlagene Änderung von ONPG Die Kosten pro Packung betragen bei einem Steuer-Verkaufspreis von 1.800,30€ abzüglich des Apotheken- und Herstellerrabattes 1.696,31€.	
S. 8 Z. 16	Zitat aus der Dossierbewertung des IQWiG 3.2.5 Jahrestherapiekosten, 2. Absatz <i>„Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten sind überschätzt, weil der pU weder den Apothekenrabatt noch den Herstellerrabatt veranschlagt.“</i> Position von ONPG ONPG korrigiert die Kosten, indem sie den oben genannten Packungspreis abzüglich Apotheken- und Herstellerrabatt zugrunde legt. Für die laut Fachinformation vorgeschriebene Behandlungsdauer von 24 Wochen ergeben sich somit für diesen Zeitraum Kosten von 23.748,34€. Vorgeschlagene Änderung von ONPG	Siehe vorherigen Kommentar zu den Therapiekosten.

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die laut Fachinformation vorgeschriebene Behandlungsdauer von 24 Wochen ergeben sich für diesen Zeitraum Kosten von 23.748,34€.	
S. 11 Z. 25	Zitat aus der Dossierbewertung des IQWiG 4.2.2 Verbrauch, zweiter Absatz <i>„Die Angaben des pU zum Verbrauch von Delamanid bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 20 kg sowie mit einem Körpergewicht von ≥ 20 kg bis < 30 kg entsprechen nicht der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Delamanid 25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [16] auf die in der Fachinformation [2] verwiesen wird:</i> <i>• Der vom pU veranschlagte Verbrauch für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 10 kg bis < 20 kg (1-mal 25 mg täglich) weicht vom Verbrauch laut Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Delamanid (2-mal 25 mg täglich [16]) ab.</i> <i>• Der vom pU veranschlagte Verbrauch für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 20 kg bis < 30 kg (2-</i>	

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
	<i>mal 25 mg täglich) weicht vom Verbrauch laut Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Delamanid (2-mal 25 mg morgens und 1-mal 25 mg abends täglich [16]) ab.</i> Position von ONPG ONPG stimmt dem IQWiG zu und korrigiert die im Dossier gemachten Verbrauchsangaben gemäß EPAR für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 10 kg bis < 20 kg, auf 2x25 mg täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen, sowie für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 20 kg bis < 30 kg auf 50 mg morgens und 25 mg abends über einen Zeitraum von 24 Wochen. Die 25 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension ist in Deutschland nicht verfügbar. ONPG bittet den G-BA diese Erklärung zu berücksichtigen	Für Patientinnen und Patienten von ≥ 10 kg bis < 30 kg wurde folgender Verbrauch für die Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt: <table><tr><th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Dosierung/ Anwendung</th><th>Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage</th><th>Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag</th><th>Behandlungstag e/ Patientin bzw. Patient/ Jahr</th><th>Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke</th></tr><tr><td colspan="6">Zu bewertendes Arzneimittel</td></tr><tr><td colspan="6">Patientenpopulation b)</td></tr><tr><td rowspan="2">Delamanid</td><td colspan="5">Patientinnen bzw. Patienten ≥ 10 kg bis < 20 kg</td></tr><tr><td>25 mg</td><td>50 mg</td><td>2 x 25 mg</td><td>168</td><td>336 x 25 mg</td></tr></table>						Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag	Behandlungstag e/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Zu bewertendes Arzneimittel						Patientenpopulation b)						Delamanid	Patientinnen bzw. Patienten ≥ 10 kg bis < 20 kg					25 mg	50 mg	2 x 25 mg	168	336 x 25 mg
Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag	Behandlungstag e/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke																															
Zu bewertendes Arzneimittel																																				
Patientenpopulation b)																																				
Delamanid	Patientinnen bzw. Patienten ≥ 10 kg bis < 20 kg																																			
	25 mg	50 mg	2 x 25 mg	168	336 x 25 mg																															

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
			Patientinnen bzw. Patienten ≥ 20 kg bis < 30 kg				
		50 mg; 25 mg	75 mg	3 x 25mg	168	504 x 25 mg	
S. 11/12 Z. 40	Zitat aus der Dossierbewertung des IQWiG 4.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels <i>„Die Angaben des pU geben korrekt den Stand der Lauer Taxe vom 15.9.2021 wieder. In der Lauer-Taxe ist ausschließlich die Dosierung 50 mg zu finden. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von < 30 kg ist jedoch Delamanid 25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension einzunehmen. Der pU gibt an, dass die 25 mg-Tablette nicht erhältlich sein wird. Er berechnet jedoch die Jahrestherapiekosten für diese Patienten und Patientinnen, indem er implizit von einer Halbierung der Tabletten mit 50 mg ausgeht. Das ist nicht nachvollziehbar, da sich eine Teilbarkeit der Tablette der Fachinformation (2) nicht entnehmen lässt</i> <i>Insgesamt wurden die vom pU dargestellten Kosten von Delamanid überschätzt, weil der pU weder den Apothekenrabatt noch den Herstellerrabatt veranschlagt.</i>						

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Position von ONPG ONPG korrigiert die Arzneimittelkosten für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg bis < 50 kg, indem sie den aktuellen Verkaufspreis sowie Apothekenrabatt und Herstellerrabatt gemäß Lauer-Taxenstand 15.12.2021 berücksichtigt: Die Kosten pro Packung betragen somit bei einem Taxe-Verkaufspreis von 1.800,30€ abzüglich des Apotheken- und Herstellerrabattes 1.696,31€. Wie bereits in Abschnitt 4.2.3 dargestellt ist die 25 mg Tablette nicht in Deutschland erhältlich und kann damit auch keiner Kostenberechnung zugeführt werden. Die Darstellung der impliziten Kosten beruhen auf einem Missverständnis des von ONPG beauftragten Dienstleisters, denn ein Teilen der 50 mg Tablette ist regulatorisch nicht vorgesehen und würde damit einen off-label Gebrauch darstellen. Vorgeschlagene Änderung von ONPG Die Kosten pro Packung betragen bei einem Taxe-Verkaufspreis von 1.800,30€ abzüglich des Apotheken- und Herstellerrabattes 1.696,31€.	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. Delamanid 25 mg, Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, sind derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar. Daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich.

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 12 Z. 16	Zitat aus der Dossierbewertung des IQWiG 4.2.5 Jahrestherapiekosten <i>Der pU ermittelt insgesamt für Delamanid Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 3150,12€ bis 25 200,98€. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.</i> <i>Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg bis < 50 kg und ≥ 50 kg sind überschätzt, weil der pU weder den Apothekenrabatt noch den Herstellerrabatt veranschlagt.</i> <i>Die vom pU dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 20 kg und ≥ 20 kg bis < 30 kg können nicht bewertet werden, da bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von < 30 kg laut Fachinformation [2] Delamanid 25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zur Anwendung kommen sollten, sich die Kosten hierfür aber der Lauer-Taxe nicht entnehmen lassen.</i> Position von ONPG ONPG korrigiert die Jahrestherapiekosten für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg bis < 50 kg für die laut Fachinformation vorgeschriebene Behandlungsdauer von 24 Wochen wie folgt: Es ergeben sich für diesen Zeitraum Kosten von	Siehe vorherige Kommentare zu den Therapiekosten.

Stellungnehmer: Otsuka

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	11.874,17€. Für Kinder und Jugendliche unter 30 kg Körpergewicht können keine Kosten dargestellt werden, da die 25 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension nicht in Deutschland verfügbar ist. Vorgeschlagene Änderung von ONPG Die Kosten für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg bis <50 kg für die laut Fachinformation vorgeschriebene Behandlungsdauer von 24 Wochen betragen 11.874,17€. Für Kinder und Jugendliche unter 30 kg Körpergewicht können keine Kosten dargestellt werden, da die 25 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension nicht in Deutschland verfügbar ist.	

Literaturverzeichnis

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Addendum to the Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections to Specifically Address the Clinical Development of New Agents to Treat Disease due to *Mycobacterium Tuberculosis*. EMA 2010
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/addendum-note-guidance-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections_en.pdf
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. WHO 2012
https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf
3. Summary of Microbiology and Efficacy Pharmacology of Delamanid. Delamanid (OPC-67683). Investigator's Brochure Edition 17 (Anlage_01)
4. Matsumoto et al. OPC-67683, a Nitro-Dihydro-Imidazooxazole Derivative with Promising Action against Tuberculosis In Vitro and In Mice. PLoS Medicine. 2006 Nov;3(11):e466 (Anlage_02)

5.2 Stellungnahme Dr. Avsar

Datum	<< 07.03.2022 >>
Stellungnahme zu	<< Delamanid >>
Stellungnahme von	<< Dr. Korkut Avsar/Lungenärzte am Rundfunkplatz/München bzw. Kuratorium für Tuberkulose in der Welt e.V. >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Korkut Avsar

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wichtigkeit von Delamanid als Kombinationspartner, wenn ansonsten kein suffizientes Behandlungsregime erstellt werden kann	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Wichtigkeit von Delamanid bei mehrfach vorbehandelten Patienten, da keine Kreuzresistenz besteht.	
Weitere Resistenzbildungen bei Tuberkuloseerregern zu erwarten	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Korkut Avsar

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Neubewertung des Nutzens von Delamanid in der Therapie der multiresistenten Tuberkulose (MDR) erfolgt folgende Stellungnahme: Zusammenfassung: Im Vergleich zum Wirkstoff Bedaquilin, der laut der aktuellen Empfehlungen der WHO für die multiresistente Tuberkulose als priorisierte Substanz in die Gruppe A aufgenommen worden ist, gehört Delamanid zur Gruppe C und ist, entsprechend der EMA Zulassung, ein wichtiges Reservepräparat in der Behandlung ausgedehnt resistenter Tuberkuloseformen. Als Präparat mit guter Bakterizidie und geringer natürlicher Resistenz des Tuberkuloseerregers ist Delamanid aufgrund seines geringen Interaktionspotenzials ein wichtiger Kombinationspartner, wenn es darum geht, ein wirksames Kombinationsregime zusammenzustellen. Auch aus der eigenen klinischen Erfahrung ist Delamanid, insbesondere bei mehrfach vorbehandelten Patienten mit ausgedehnt resistenten Erregern ein wertvoller Kombinationspartner, der in Anbetracht der limitierten therapeutischen Optionen im Einzelfall lebensrettend sein kann. Die Geschichte der Tuberkulosebehandlung lehrt, dass der Erreger rasch Resistenzen ausbildet, die chromosomal verankert	Für die Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden: a) <u>Erwachsene mit multiresistenter Lungentuberkulose, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann</u> b) <u>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</u> <u>Patientengruppe a)</u> 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

Stellungnehmer: Dr. Korkut Avsar

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	persistieren. Es ist somit auch in den nächsten Jahren damit zu rechnen, dass aktuell vermehrt eingesetzte Präparate durch Resistenzentwicklung an Wirksamkeit verlieren werden. Insbesondere vor diesem Kontext ist jedes erwiesenermaßen TB-wirksame Medikament in den nächsten Jahren wertvoll. Einleitung: Die Tuberkulose war vor Covid-19 die führende Todesursache durch Infektionserkrankungen weltweit. Die Behandlung und damit Kontrolle der Tuberkulose wird weltweit durch zunehmende Resistenzen des Erregers auf die Standardtherapie und auch die Zweitlinienpräparate, insbesondere die Chinolone, erschwert. Um die Weiterverbreitung multiresistenterer Tuberkuloseformen zu verhindern und die Behandlungsergebnisse zu verbessern, sind effektive, bakterizide Medikamente mit geringem Nebenwirkungsprofil dringend notwendig. Die Behandlung der Tuberkulose umfasst immer eine Kombinationstherapie aus 4-5 wirksamen Medikamenten [1]. Datenlage/klinische Erfahrung: Delamanid konnte sowohl in vitro als auch in vivo seine Wirksamkeit gegenüber empfindlichen als auch resistenten Mykobakterium tuberculosis-Stämmen zeigen. In klinischen Studien konnte die frühzeitige Bakterizidie gezeigt werden [2]. Selbst ein	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. <u>Patientengruppe b)</u> 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

Stellungnehmer: Dr. Korkut Avsar

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einfluss auf die Mortalität von MDR-TB-Patienten, die mindestens 6 Monate Delamanid erhalten hatten, konnte gezeigt werden [3]. Aufgrund dieser Eigenschaften wird Delamanid von der WHO als Gruppe C Medikament zur Behandlung resistenter Tuberkuloseformen aufgeführt [1]. Es wird somit als wichtiger Kombinationspartner zur Erstellung eines suffizienten Therapieregimes angesehen. Die Therapie der MDR-TB ist dadurch erschwert, dass aufgrund von Resistenzen gegenüber Erstrangmedikamenten auf oftmals toxische Zweitstangmedikamente ausgewichen werden muss. Das Vorhandensein von Resistenzen, nicht selten auch auf Zweitstangmedikamente, das Auftreten von Unverträglichkeiten bzw. Interaktionen mit anderen Medikamenten aufgrund von Komorbiditäten reduzieren die therapeutischen Möglichkeiten stark. Aufgrund der langen Therapiedauer ist das Auftreten von Nebenwirkungen fast regelhaft der Fall. Für die in der ersten Wahl verwendeten Chinolone finden sich zunehmende Resistenzen und ein ungünstiges Sicherheitsprofil. Für das aktuell in Gruppe A aufgeführte, zunehmend Verbreitung findende Medikament Bedaquilin ist mit weiteren Resistenzen zu rechnen (z.B. durch Vorbehandlung mit Clofazimin, durch lange Halbwertszeit bei Therapieunterbrechung funktionelle Monotherapie). Selbst ohne vorherige Exposition finden sich natürliche Resistenzen gegenüber	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.

Stellungnehmer: Dr. Korkut Avsar

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bedaquilin von 3,1 % [4] (zum Vergleich natürliche Resistenz gegenüber Delamanid 1,3 %). Wie wir der Stellungnahme des G-BA entnehmen können, wird hauptsächlich auf die Phase 3 Studie (Studie 213) verwiesen. In dieser Studie von Florian von Groote-Bidlingmaier wurde das Präparat Delamanid einem suffizienten „Background Regime“ hinzugefügt. Im Kontext eines effizienten „Background Regime (OBR)“ mit hervorragenden Behandlungsergebnissen ist es unwahrscheinlich, dass das Hinzufügen eines zusätzlichen Medikaments – ob Delamanid oder eines anderen Medikaments – die Langzeitergebnisse verbessert. In dieser Studie zeigte sich im Delamanid-Arm zwar eine frühere Sputum-Konversion, die langfristigen Behandlungsergebnisse unterschieden sich aber nicht vom Placebo-Arm. Diese Ergebnisse sind eher dem Design der klinischen Studie zuzuordnen und weniger der Ineffizienz des geprüften Medikaments. Umso wichtiger ist es, klinische Studien hinzuzuziehen, die im breiten Feld der Tuberkulosebehandlung [real-life setting] durchgeführt wurden und insbesondere Patienten einschließen, die an Tuberkuloseformen leiden, die auch relevante Resistenzen gegenüber Second Line Medikamenten aufweisen (XDR-TBC). Die Behandlungsrealität zeigt, dass es oftmals schwierig ist, ein gutes Behandlungsregime zusammenzustellen, da der Erreger	

Stellungnehmer: Dr. Korkut Avsar

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entweder ein ausgeprägtes Resistenz-Muster aufweist oder aufgrund von Nebenwirkungen/Unverträglichkeiten auf Kombinationspartner verzichtet werden muss. Betrachtet man Daten aus Beobachtungsstudien, die das Präparat eher im Kontext der schwierig zu behandelnden multiresistenten Tuberkulose einsetzen, so zeigt sich eine gute Wirksamkeit von Delamanid [5]. Eine Kohorte aus Südafrika [6] setzte das Präparat in den Jahren 2015-2017 bei Patienten mit MDR bzw. XDR Tuberkulose ein. Hier wurde das Präparat in den oben beschriebenen Situationen verwendet (Die Kohorte umfasste 103 Patienten. In 56 % der Patienten wurde auf Delamanid zurückgegriffen, weil Unverträglichkeiten auf andere Medikamenten bestanden, in den übrigen Fällen war es ohne Delamanid nicht möglich eine Kombination aus 5 effektiven Medikamenten zu erstellen. In dieser Gruppe, sehr schwer zu behandelnde Patienten (hoher Anteil HIV-koinfizierter Menschen, schwieriges Resistenzprofil) zeigte sich Delamanid als guter Kombinationspartner, sodass in den endgültigen Outcomeanalysen trotz der schwierigen Ausgangssituation eine Ansprechrate dokumentiert werden konnte, die dem durchschnittlichen globalen Ansprechen Rifampicin-resistenter Tuberkulosen [7] entspricht [8].	

Stellungnehmer: Dr. Korkut Avsar

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insbesondere vor dem Hintergrund zunehmender Chinolon-Resistenzen spielt Delamanid als bewährter Kombinationspartner von Bedaquilin eine wichtige Rolle [9].	

Literaturverzeichnis

1. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, 2019
2. Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, Narunsky K, Venter A, Hittel N, Geiter LJ, Wells CD, Paccaly AJ, Donald PR. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Jul;15(7):949-54.
3. Wells CD, Gupta R, Hittel N, Geiter LJ. Long-term mortality assessment of multidrug-resistant tuberculosis patients treated with delamanid. *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1498-501.
4. Wu SH, Chan HH, Hsiao HC, Jou R. Primary Bedaquiline Resistance Among Cases of Drug-Resistant Tuberculosis in Taiwan. *Front Microbiol*. 2021 Oct 22;12:754249.
5. Ghosh S, Breitscheidel L, Lazarevic N, Martin A, Hafkin J, Hittel N. Compassionate use of delamanid in adults and children for drug-resistant tuberculosis: 5-year update. *Eur Respir J*. 2021 May 20;57(5):2002483.
6. Mohr E, Hughes J, Reuter A, et al. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa. *Eur Respir J* 2018;51. D
7. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2018; **392**: 821–834.
8. Mohr-Holland E, Reuter A, Hughes J, Daniels J, Beko B, Makhanda G, De Avezedo V, Kock Y, Cox H, Furin J, Trivino Duran L, Isaakidis P, Ferlazzo G. Correspondence regarding "Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa". *Eur Respir J*. 2020 Jul 23;56(1)
9. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, Tadolini M, Visca D, D'Ambrosio L, Centis R, Spanevello A, Migliori GB. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review. *Eur Respir J*. 2018 Jul 4;52(1)

5.3 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.

Datum	08.03.2022
Stellungnahme zu	Delamanid (Delyba®)
Stellungnahme von	Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä) Für den Vorstand: Priv. Doz. Dr. med. Markus Bickel Nürnberger Str. 16 10789 Berlin Fon: 030 – 398 01 93 - 0 Fax: 030 – 398 01 93 - 20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Delamanid hat in den letzten Jahren mit dazu beigetragen die Therapie der multiresistenten (MDR) und extensiv resistenten (XDR) Tuberkulose (TB) zu Verbessern. Delamanid ist in Kombination mit anderen Medikamenten (Bedaquilin, Clofazimin und Linezolid) ein wichtiger Bestandteil einer modernen, oral einnehmbaren MDR- und XDR-Tuberkulose Therapie. Bis vor wenigen Jahren bestanden diese Regime aus fünf-, sechs-, manchmal sogar sieben-fach Therapien. Einige dieser Substanzen mussten über acht Monate täglich intramuskulär (Capreomycin, Amikacin oder Gentamycin) und sogar mehrfach täglich intravenös (Imipenem, Amoxillin/Clavulansäure) über 20-24 Monate appliziert werden. Hierzu war die Anlage eines dauerhaften, sicheren Zugangs zu den Venen z. B. mittels sogenannter Port-Katheter (wie zum Beispiel auch für eine Chemotherapie) nötig. Solche Port-Katheter müssen operativ angelegt werden, sind aufwendig in der Pflege und führen nicht selten zu weiteren Komplikationen durch Infektionen mit Hautkeimen. In Deutschland ist die MDR- und XDR-Tuberkulose erfreulicherweise selten, sodass aussagekräftige Studien nicht sinnvoll sind. Aus Sicht der Ärzteschaft kann jedoch grundsätzlich festgehalten werden, dass Delamanid dazu beigetragen hat, die MDR- und XDR-Tuberkulose Therapie für Betroffene und Behandler*innen weiter deutlich zu vereinfachen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der DGP und GPP

Datum	
Stellungnahme zu	Delamanid - 2021-11-15-D-742
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGP, GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGP, GPP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Dossierbewertung G21-34, S. 13 „Tabelle 5.3.: Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ Die geschätzten Patientenzahlen von 56-67/Jahr in Deutschland sind als zu hoch eingeschätzt. Wir halten die angegebenen Patientenzahl anhand der aktuellen Fallzahlen als zu hoch eingeschätzt [1]. Da bei geeigneten Patienten (selektiert durch das Resistenzmuster und der Verträglichkeit) eine Kombinationstherapie aus den Medikamenten der Gruppe A und B möglich ist, wird Delamanid nur bei weiteren Resistenzen oder Unverträglichkeiten als Kombinationspartner empfohlen [2, 3]. Wir schätzen daher die Patientenzahl auf 30-50 Patienten/ Jahr ein. Vorgeschlagene Änderung:	a) <u>Erwachsene mit multiresistenter Lungentuberkulose, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann</u> 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) <u>Kinder und Jugendliche mit multiresistenter Lungentuberkulose und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, wenn eine</u>

Stellungnehmer: DGP, GPP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann</u> 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.

Stellungnehmer: DGP, GPP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Dossierbewertung G21-34, S. 7 <i>3.2.1 Behandlungsdauer: „laut Fachinformation wird Delamanid 2-mal täglich mit jeweils 100mg über 24 Wochen verabreicht.“</i> Bei guter Verträglichkeit und fehlenden Optionen einer anderen Therapiekombination wurde in Fallserien Delamanid auch über einen längeren Zeitraum als 24 Wochen verabreicht [4]. Dabei beträgt die Therapiedauer in Deutschland für eine MDR-/XDR-Therapie 18 bis 24 Monate [3, 5] Vorgeschlagene Änderung:	
	Dossierbewertung G21-34, S. 4 - Ausgangsbasis Anmerkung: <i>„Der pU beschreibt, dass Erhebungen zur Prävalenz für Deutschland nicht vorliegen beziehungsweise nicht realistisch abbildbar seien und entnimmt der Quelle Angaben zur Anzahl der gemeldeten Fälle neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit multiresistenter Tuberkulose in den Jahren 2010 bis 2019. Er berechnet basierend auf diesen Angaben eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate in Höhe von 6,34 %.“</i>	

Stellungnehmer: DGP, GPP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus unserer Sicht ist die berechnete Wachstumsrate der Fallzahlen nicht nachvollziehbar. Anhand der in Deutschland vorliegenden Meldedaten der letzten Jahre [1] zeigt sich ein stabiler Anteil der MDR-Fälle von 3% gemessen an allen gemeldeten Fallzahlen. Durch unvorhersehbare globale Ereignisse und Migrationsbewegungen (z.B. Kriegsflüchtlinge aus einem MDR-Hochprävalenzland) kann es allerdings zu einer nennenswerten Beeinflussung dieser Fallzahlen kommen.	
	Dossierbewertung G21-34,S. 74 <i>Des Weiteren weist die Operationalisierung der Endpunkte in der pädiatrischen Population große Lücken auf. Die Erhebung der Endpunkte „Behandlungserfolg“ und „Anzeichen und Symptome“ der TB-Erkrankung kann aufgrund der Lücken in Studie 233 nicht mit der Erhebung in Studie 213 hinsichtlich der Ähnlichkeit der Erhebung beurteilt werden. Grundsätzlich sollte die Erhebung der Heilung der Symptomatik keine Unterschiede zwischen der erwachsenen und pädiatrischen Population aufweisen. Jedoch ist die Gewinnung von Proben zum Erregernachweis bei Kindern, wegen der paucibiliären Form der TB und der Schwierigkeit Sputumproben abzugeben, möglicherweise eingeschränkt.</i>	Heilung

Stellungnehmer: DGP, GPP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aufgrund der im Kindesalters meist paucibacillären Erkrankungsformen und der Unfähigkeit vor dem Schulalter Sputum zu mikroskopieren, sind diese Endpunkte für die Beurteilung der Effektivität nicht geeignet. Es sind daher nur die Endpunkte „Anzeichen und Symptome“ oder ggf. Besserung radiologischer Befunde für den Behandlungserfolg sinnvoll.	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 paucibacilläre 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. <i>Klinische Anzeichen und Symptome</i> 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

Stellungnehmer: DGP, GPP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. An Tag 182, nach Abschluss der Delamanid-Behandlung, wurde für die 12 Studienteilnehmenden einmal das klinische Anzeichen „Nachtschweiß“ sowie einmal das Anzeichen „Appetitverlust“ erhoben.

Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Delamanid bei Kindern und Jugendlichen:

Infektionen mit multiresistenten Tuberkuloseerregern (MDR TB) nehmen weltweit zu (1, 5). Jugendliche haben ein den Erwachsenen vergleichbares Risiko, eine pulmonale Tuberkulose mit multiresistenten Erregern zu entwickeln und können in gleichem Maße Infektiosität entwickeln (2). Bei Kindern, v.a. bei jungen Kindern in den ersten fünf Lebensjahren liegt ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nach Infektion vor (2).

Ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung einer infektiösen Tuberkulose mit einem resistenten Erreger besteht darin, dass eine sonst im Vorfeld empfohlene präventive Therapie mit Isoniazid und Rifampicin bei TB Infektion ohne Hinweis auf Organmanifestation (LTBI, latente Infektion durch *Mycobacterium tuberculosis*) bei resistenten Erregern nicht wirksam ist (3,4).

Die aktuelle AWMF Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland empfiehlt bei einer Tuberkuloseerkrankung durch multiresistente Erreger eine nach Resistenzprofil des Erregers erstellte kontinuierliche Kombinationstherapie mit mindestens 4 sensibel getesteten Medikamenten über 12-18 Monate nach erster negativer Kultur. In den Empfehlungen sind momentan noch Fluorchinolone, Aminoglykoside, Linezolid, PAS, Clofazimine und Protionamid als bevorzugte Medikamente angegeben. In aktuelleren Empfehlungen (8,12) werden nun aber Aminoglykosid-freie Schemata, z.T. auch mit kürzerer Dauer favorisiert, da bei mehrmonatiger Anwendung von Aminoglykosiden bei Kindern und Jugendlichen in bis zu 30% irreversible Hörminderungen beobachtet wurden. In diesem Kontext wird auch ein „off-label use“ von Delamanid bei MDR oder Vorstufen der XDR (extensively drug-resistant) Tuberkulose empfohlen (6,7,8,9). Eine gute Verträglichkeit des Medikamentes wurde in mehreren Studien und Fallberichten beschrieben, die in (11) zusammengefasst sind.

Zusammenfassend empfiehlt die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) mit Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP), des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) den Nutzen von Delamanid als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie für MDR-Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen Jahren als **erheblich** einzustufen, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Delamanid als Orphan Drug für die Behandlung der Multiresistenten Tuberkulose bei Erwachsenen:

Während die Inzidenz der sensiblen Tuberkulose weltweit langsam abnimmt, sind resistente Tuberkuloseerreger weiterhin sowohl in der Diagnosestellung wie auch im Behandlungserfolg unzureichend versorgt [6]. Für die multiresistente Tuberkulose (MDR-TB) und insbesondere für die extensiv resistente Tuberkulose (XDR-TB) stehen nur sehr wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung. Durch die WHO wird für die Behandlung von multiresistenter und extensiv-resistenter Tuberkulose eine Kombinationstherapie aus mindestens vier wirksamen Antibiotika empfohlen [2]. Die dafür zur Verfügung stehenden Medikamente sind in 3 Gruppen eingeteilt. Delamanid ist als Klasse C Medikament eingestuft und bei MDR-/XDR-TB-Patienten empfohlen, bei denen aufgrund von Resistenzen oder bei Unverträglichkeiten keine ausreichende Therapie zusammengestellt werden kann. Allerdings sind zur Therapie der MDR-/XDR-TB nur sehr wenige Medikamente verfügbar, die zum Teil mit schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet sind und dies die Therapiezusammenstellung weiter kompliziert. Die deutsche Leitlinie befindet sich gerade in Revision, allerdings wurde sich bereits in einer gemeinsamen Stellungnahme für ein an die WHO-Empfehlungen angelehntes Vorgehen bei der Behandlung von MDR-/XDR-TB in Deutschland ausgesprochen [3, 5].

Seit der Zulassung im Jahr 2014 in der EU/Deutschland wurden in spezialisierten Zentren für die Behandlung der Tuberkulose hinreichend Erfahrungen im Einsatz von Delamanid gesammelt. Teilweise wurden klinische Daten zur Verträglichkeit publiziert [7], wobei sich die Verträglichkeit als sehr gut erwies. Insbesondere psychopharmakologische Nebenwirkungen oder das arrhythmogene Potential wird als deutlich niedriger als im Vorfeld der Zulassung berichtet wurde [8]. Aufgrund der hervorragenden intrazellulären Bakterizidie und Verträglichkeit wird inzwischen DLM auch über die ursprünglich vorgesehenen 6 Monate Behandlungsdauer hinaus in verschiedenen internationalen Behandlungszentren über die Gesamtbehandlungsdauer eingesetzt [4, 9].

Die Ergebnisse der Daten aus der vorliegenden Studie (hier bezeichnet als Studie 213) sowie die Rolle von Delamanid wurden international viel diskutiert. Als mögliche Fehlerquellen wurde das überdurchschnittliche gute Behandlungsergebnis im Placeboarm diskutiert, wie auch die dadurch bedingte zu geringe Zahl der eingeschlossenen Patienten [10, 11].

RCT-Studiendaten für die Behandlung der MDR-Tuberkulose wäre wünschenswert, sind aber für verschiedene Regime nur sehr spärlich vorhanden. Der geringe Umfang von Daten aus prospektiven Studien schmälert allerdings den guten klinischen Eindruck bezüglich der Wirksamkeit (wenn auch in einer Polytherapie) sowie hinsichtlich der guten Verträglichkeit nicht. In einem kürzlich publizierten Review aus Anwenderstudien wurde dieser Eindruck verfestigt [12].

Zusammenfassend empfehlen wir als Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) im Namen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) Delamanid als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie für MDR-Tuberkulose bei Erwachsenen eine vollständige Zulassung zu erteilen, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Literaturverzeichnis

1. Brodhun B., Altmann D., Hauer B. et al. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2018. In. Berlin: Robert Koch Institut; 2019
2. Feiterna-Sperling C, Brinkmann F, Adamczick C, Ahrens F, Barker M, Berger C, et al. [Consensus-based guidelines for diagnosis, prevention and treatment of tuberculosis in children and adolescents - a guideline on behalf of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI)]. *Pneumologie* 2017;71(10):629-680.
3. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC et al. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 1018-1032 37.
4. Nicol MP, Zar HJ. New specimens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB: progress and prospects. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 16-21
5. WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2018 update. In. Geneva, Switzerland; 2018
6. The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. Management of Drug Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide,. In. Third Edition ed. Boston: USA; March 2019 274. European Centre
7. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA et al. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 449-456 276.
8. Huynh J, Marais BJ. Multidrug-resistant tuberculosis infection and disease in children: a review of new and repurposed drugs. *Ther Adv Infectious Dis* 2019; 6: 1-16
9. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur Respir J* 2016; 48: 938-943 279.
10. Seddon JA, Perez-Velez CM, Schaaf HS, Furin JJ, Marais BJ, Tebruegge M, et al. Consensus statement on research definitions for drug-resistant tuberculosis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2013;2(2):100-109.
11. World Health Organization (WHO). Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children; 2nd edition [online]. 03.2014. Genf (SUI): WHO; 2014. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: https://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/.
12. Nasiri MJ, Zangiabadian M, Arabpour E, Amini S, Khalili F, Centis R, D'Ambrosio L, Denholm JT, Schaaf HS, van den Boom M, Kurhasani X, Dalcolmo MP, Al-Abri S, Chakaya J, Alffenaar JW, Akkerman O, Silva DR, Torrico MM, Seaworth B, Pontali E, Saderi L, Tiberi S, Zumla A, Migliori GB, Sotgiu G. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2022 Mar 1:S1201-9712(22)00125-4. doi: 10.1016/j.ijid.2022.02.043. Epub ahead of print. PMID: 35245659.

Literatur

1. Robert Koch-Institut, *RKI-Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2020*. 2021, Robert Koch-Institut: Berlin.
2. WHO, *WHO consolidated guidellines on drug-resistant tuberculosis treatment*. 2019, World Health Organisation: Geneva.
3. Otto-Knapp, R., et al., *[The New WHO Guidelines for Rapid Diagnostics and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis Commented for Germany, Austria and Switzerland]*. *Pneumologie*, 2020. **74**(11): p. 742-749.
4. Mohr, E., et al., *Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa*. *Eur Respir J*, 2018. **51**(6).
5. Maurer, F.P., et al., *[Joint Statement on the New WHO Recommendations for Treatment of Multidrug- and Rifampicin-Resistant Tuberculosis]*. *Pneumologie*, 2019. **73**(5): p. 270-273.
6. WHO, *Global Tuberculosis Report 2021*. 2021, World Health Organisation Geneva.
7. Hacker, B., et al., *Long-term safety and tolerability of delamanid-containing regimens in MDR- and XDR-TB patients in a specialised tuberculosis treatment center in Berlin, Germany*. *Eur Respir J*, 2020.
8. Hughes, J., et al., *Adverse events among people on delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019. **23**(9): p. 1017-1023.
9. Mohr, E., et al., *Bedaquiline and delamanid in combination for treatment of drug-resistant tuberculosis*. *Lancet Infect Dis*, 2019. **19**(5): p. 470.
10. Pontali, E., et al., *Recent evidence on delamanid use for rifampicin-resistant tuberculosis*. *J Thorac Dis*, 2019. **11**(Suppl 3): p. S457-S460.
11. Centis, R., G. Sotgiu, and G.B. Migliori, *Delamanid: does it have a role in tuberculosis treatment?* *Lancet Respir Med*, 2019. **7**(3): p. 193-195.
12. Nasiri, M.J., et al., *Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis*. *Int J Infect Dis*, 2022.

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	09. März 2022
Stellungnahme zu	Delamanid (Delyba)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2022 eine von der Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Delamanid (Delyba) von Otsuka Novel Products GmbH veröffentlicht. Delamanid ist zugelassen zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente pulmonale Tuberkulose bei Erwachsenen, 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. Bei der Nutzenbewertung unterteilt der G-BA in die erwachsene und die pädiatrische Population. In der zusammenfassenden Darstellung der Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle sind für die erwachsene Population keine Unterschiede bei den Effekten aufgezeigt. Für die pädiatrische Population sind die Ergebnisse einer offenen, unkontrollierten Studie lediglich deskriptiv dargestellt. Der Hersteller beansprucht in seinem Dossier für beide Patientengruppen jeweils einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft	<i>Dauerhafte Sputumkulturkonversion</i> Dauerhafte Sputumkulturkonversion (SCC) ist definiert als SCC (zwei im Abstand von mindestens 25 Tagen gewonnenen, aufeinanderfolgende Sputumproben, die unter Verwendung des MGIT-Kultursystems

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (z.B. Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion, Dauer bis zu einer Sputumkultur-Konversion) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nicht-berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründen-den Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründeten Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	<i>M.tuberculosis</i>-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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
Resistenzsituation berücksichtigen Die besondere Bedeutung von Delamanid für die Versorgungssituation von multiresistenter pulmonaler Tuberkulose in Deutschland sollte gewürdigt werden.	Für die Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden: c) <u>Erwachsene mit multiresistenter Lungentuberkulose, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann</u> d) <u>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</u> <u>Patientengruppe a)</u> 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. <u>Patientengruppe b)</u> 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Delamanid (D-742)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 28. März 2022

von 13:30 Uhr bis 14:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dornheim

Frau Martin

Herr Dr. Hittel

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

Herr Dr. Avsar (entschuldigt)

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

Herr PD Dr. Bickel

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

Herr Dr. Schönfeld

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

Frau Dr. Brinkmann (nicht zugeschaltet)

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bevor wir einsteigen, möchte ich jedoch kurz erwähnen, dass wir der Meinung sind, dass Delamanid aufgrund seiner Zulassung für weitgehend atherapierte Tuberkulosepatienten als Reserveantibiotikum zu werten ist. Denn auch die WHO hat Delamanid, wie Sie vielleicht wissen, in die Kategorie C, drei Rangstufen unter Bedaquilin, eingeordnet. Bedaquilin, ebenfalls ein Antibiotikum gegen MDR-TB, ist Ihnen bereits aus drei Nutzenbewertungen bekannt und wird in Deutschland deutlich häufiger eingesetzt als Delamanid. Das unterstreicht unseres Erachtens die Tatsache, dass Delamanid erst als letzte Option zum Behandlungsregime hinzugefügt wird. Delamanid hat nach wie vor einen Orphan Drug Status.

Vor dem Hintergrund der aktuellen Diskussion möchten wir anmerken, dass wir bei aller Überzeugung der Wichtigkeit für Delamanid, für das Produkt, nicht das Potenzial sehen, dass Delamanid jemals die aktuell in Diskussion stehende Umsatzschwelle von 20 Millionen Euro erreichen wird. Wir sind auch der Überzeugung, dass Delamanid aufgrund der in Deutschland geringen Patientenzahl in absehbarer Zeit ein Orphan Drug bleiben wird, wodurch der Zusatznutzen laut aktuell geltendem Gesetz automatisch als nicht quantifizierbar eingestuft wird.

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

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

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

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

das ist kein Spaß. Das Medikament ist für uns und selbstverständlich für die Patienten eine bedeutende Erleichterung der Therapie.

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hittel.

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

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

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

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

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

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

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

Frau Sixtensson von der FB Med, bitte.

Frau Sixtensson: Vielen Dank. – Ich habe drei Fragen, davon zwei Fragen zum Anwendungsgebiet A, mit denen ich gerne beginnen möchte. Es geht zum einen um die

Charakterisierung der Studienpopulation. Wir haben gesehen, dass nur bei circa zwei Dritteln der randomisierten Patienten und Patientinnen zur Baseline der Nachweis einer MDR-TB mittels einer Flüssigkultur erbracht werden konnte. Aus welchen Gründen gelang der Nachweis der multiresistenten Tuberkulose mittels Flüssigkultur bei dem anderen Drittel der randomisierten Population zur Baseline nicht?

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Hittel (ONPG): Ich denke, es ist klar, dass diese Studie mit Kindern nicht das Ziel hatte, einen Behandlungserfolg zu zeigen. Das war nie der Plan. Der Plan war ausschließlich, bei Kindern Delamanid-Dosen für spezifische Alters- oder Gewichtsgruppen mittels Modellierung zu bekommen, die zu einer Plasmaexposition in Kindern führt, welche vergleichbar ist mit der

Plasmaexposition in Erwachsenen nach 100 mg zweimal täglich, was als wirksame Exposition gilt. Das war das Ziel der Studie. Die Wirksamkeitsparameter, die wir erhoben hatten, haben wir mehr oder weniger als exploratorische Analysis mitlaufen lassen. Das war nie das Ziel. Wir haben es den Prüfarzten überlassen, wie sie die Behandlung an den Kindern eingeschätzt hatten.

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

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

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

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

(Frau Sixtensson: Vielen Dank, ja!)

Danke schön. – Frau Ahrens von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

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

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

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

Ich möchte zurückkommen. Zwischen Heilung und Konversion besteht ein himmelweiter Unterschied, und zwar je resistenter die Tuberkulose, umso mehr. Einen Konversionserfolg zu erzielen, ist der klassische Surrogatparameter, damit man überhaupt in adäquater Zeit

Ergebnisse vorweisen kann. Sie müssten Follow-ups von fünf Jahren einziehen, um eine Aussage über eine Heilung gerade einer MDR-Tuberkulose treffen zu können.

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Bickel (dagnä): Im Wesentlichen gibt es keinen Unterschied. Die Details kenne ich nicht, aber wir haben mit dem Pädiater immer wieder zu tun, wenn es Rückfragen zur Tuberkulosebehandlung bei kleinen Kindern und zum Teil Neugeborenen gibt. Wir selber behandeln die nicht; denn das ist wirklich zu komplex und einfach anders. Das muss man den Pädiatern zugestehen. Vom Prinzip der Erkrankung ist nicht damit zu rechnen, dass es Spontanheilungsraten gibt, die wesentlich anders liegen. Natürlich gibt es Spontanheilung der Tuberkulose. Es gibt selbstverständlich auch Spontanheilung der multiresistenten Tuberkulose. Wahrscheinlich ist das bei Jugendlichen und Kindern ähnlich, bei Neugeborenen sicherlich nicht; das ist zumindest bei der Tuberkulose so. Ich bin kein Pädiater. Das ist meine Wahrnehmung, wenn wir mit den Pädiatern in Rücksprache sind.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hittel.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Köhler.

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

Herr Dr. Hittel (ONPG): Ja.

Herr Köhler: Oder ist das theoretisch ermittelt worden?

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

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

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

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

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

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

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

(Herr Köhler: Danke!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Köhler. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, wenn er es möchte, aus seiner Sicht die letzten 45 oder 47 Minuten zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Herr Dornheim?

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

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

Damit können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 14:21 Uhr