

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Delamanid (Deltyba[®])

Otsuka Novel Products GmbH

Modul 3 A

*Teil einer Kombinationsbehandlung bei Erwachsenen
mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsa-
mem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte An-
wendung

Stand: 03.11.2021

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 7 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 8 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 8 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 9 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 10 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 10 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 12 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 12 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 30 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 32 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 42 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 43 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 44 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 45 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 49 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 49 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 51 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 51 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 52 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 54 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 55 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 56 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 57 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 58 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 58 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 66 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 66 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 67 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 68 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 68 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 69 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 70 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... | 71 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 3-1: Neue WHO-Einteilung der Tuberkulosemedikamente | 21 |
| Tabelle 3-2: Risikofaktoren für die Entwicklung einer MDR-TB | 22 |
| Tabelle 3-3: Zusammenstellung eines MDR-TB-Behandlungsregimes | 29 |
| Tabelle 3-4: Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für 2019 | 33 |
| Tabelle 3-5: Prozentualer Anteil und Inzidenz der pulmonalen Tuberkulose mit und ohne bakteriologischen Nachweis im Sputum und anderen respiratorischen Materialien nach Geschlecht | 36 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland | 39 |
| Tabelle 3-7 Prozentualer und absoluter Anteil an MDR-Tuberkulosefällen von 2010 bis 2019 | 41 |
| Tabelle 3-8 MDR-TB-Inzidenz in den nächsten 5 Jahren (Schätzung) | 41 |
| Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 42 |
| Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) | 43 |
| Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 50 |
| Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 50 |
| Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 51 |
| Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 52 |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 53 |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 54 |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 54 |
| Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) | 55 |
| Tabelle 3-19: Maßnahmen für das Inverkehrbringen des Arzneimittels nach der Zulassung . | 68 |
| Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 70 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Mortalität der Tuberkulose nach Altersgruppen und Geschlecht (N= 129) ... | 35 |
| Abbildung 3-2: Tuberkulose-Inzidenz pro 100.000 Einwohner nach Altersgruppe und Geschlecht (N = 4.781) | 37 |
| Abbildung 3-3: Inzidenz (pro 100.000 Einwohner) der pulmonalen Tuberkulose nach Altersgruppe und Geschlecht (N = 3.427) | 37 |
| Abbildung 3-4: Inzidenz (pro 100.000 Einwohner) der extrapulmonalen Tuberkulose nach Altersgruppe und Geschlecht (N = 1.319) | 38 |
| Abbildung 3-5: Prozentualer Anteil an jeglichen Resistenzen und Multiresistenzen in Deutschland von 2002 bis 2019 | 38 |
| Abbildung 3-6: Zeitlicher Verlauf der Tuberkulose-Inzidenz von 2002-2019 | 40 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AIDS | <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> (Erworbenes Immunschwächesyndrom) |
| AM-NutzenV | Arzneimittelnutzenverordnung |
| BCG | <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> |
| BCRP | <i>Breast cancer resistance protein</i> |
| BSEP | <i>Bile salt export pump</i> (Gallensäure-Exportpumpe) |
| Bzw. | Beziehungsweise |
| Ca. | Circa |
| C _{max} | Maximale Plasmakonzentration |
| CYP | Cytochrom P450 |
| CYP3A4 | Cytochrom P450 3A4 |
| DDD | <i>Daily Drug Dose</i> (Tägliche Arzneimitteldosis) |
| d. h. | Das heißt |
| DM-6705 | Delamanid Metaboliten 6705 |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | <i>European Medicine Agency</i> (Europäische Arzneimittelagentur) |
| EPAR | <i>European Public Assessment Report</i> (Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht) |
| Etc. | <i>Et cetera</i> (lat.) |
| EU | Europäische Union |
| EURD-Liste | <i>European Union reference dates list</i> (Liste der Referenzdaten der Europäischen Union) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| g/dl | Gramm/Deziliter |
| Ggf. | Gegebenenfalls |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| H | Isoniazid |
| HIV | Humane Immundefizienz-Virus |
| IGRA | <i>Interferon-Gamma-Release Assays</i> (Interferon Gamma-Test) |

| | |
|------------------------|--|
| IPD-Analyse | <i>Individual participant data</i> |
| IU | <i>International Unit</i> |
| kg | Kilogramm |
| LPA | <i>Line Probe Assays</i> |
| LTBI | Latente Infektion mit <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| MAH | <i>Marketing Authorisation Holder</i> (Genehmigung für das Inverkehrbringen) |
| Mcg/ml | Mikrogramm/Milliliter |
| MDR1 | <i>Multidrug-Resistance-Protein 1</i> (Multiresistentes Protein 1) |
| MDR-TB | <i>Multidrug-resistant tuberculosis</i> (Multiresistente Tuberkulose) |
| mg | Milligramm |
| Mio. | Millionen |
| msec | Millisekunde |
| <i>M. tuberculosis</i> | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| NAT | Nukleinsäureamplifikationstechniken |
| NUS | Neue Unabhängige Staaten der ehemaligen Sowjetunion |
| OATP1 | <i>Organic anion transporting polypeptide 1</i> (Organischer Anionentransporter 1) |
| OATP3 | <i>Organic anion transporting polypeptide 3</i> (Organischer Anionentransporter 3) |
| OATP1B1 | <i>Organic anion transporting polypeptide 1B1</i> (Organischer Anionentransporter 1B1) |
| OATP1B3 | <i>Organic anion transporting polypeptide 1B3</i> (Organischer Anionentransporter 1B3) |
| OCT1 | <i>Organic cation transporter 1</i> (Organischer Kationentransporter 1) |
| OCT2 | <i>Organic cation transporter 2</i> (Organischer Kationentransporter 2) |
| PAS | P-Aminosalicylsäure |
| p-gp | P-Glykoprotein |
| PpU | Preis des pharmazeutischen Unternehmens |
| PSURs | <i>Periodic safety update reports</i> (Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte) |
| QTc | <i>Corrected QT interval</i> (Korrigiertes QT-Intervall) |
| QTcF | <i>Corrected QT interval (by Fridericia's formula)</i> (Frequenzkorrigiertes QT-Intervall (korrigiert mit Fridericia- |

| | |
|---------|---|
| | Formel)) |
| RIF/R | Rifampicin |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| RMP | Risikomanagement-Plan |
| RR | Rifampicin-Resistenz |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMpC | <i>Summary of Product Characteristics</i> (Fachinformation) |
| TB | Tuberkulose |
| therap. | Therapeutisch |
| THT | Tuberkulin-Hauttest |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |
| XDR-TB | <i>Extensively drug resistant tuberculosis</i> (Extrem arzneimittelresistente Tuberkulose) |
| Z | Pyrazinamid |
| z. B. | Zum Beispiel |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Delamanid ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern 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 (European Medicines Agency, 2021).

Delamanid wurde am 1. Februar 2008 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden durch die European Medicines Agency (EMA) ausgewiesen (European Medicines Agency (EMA), 2014).

Die Verfahrensordnung des G-BA berücksichtigt folgende Besonderheit bei einem Orphan Drug-Status: „Der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen vorbehaltlich eines Beschlusses nach § 58 nicht vorgelegt werden“. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs mit einem Umsatz von unter 50 Millionen Euro zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den European Public Assessment Report = EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 6 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz. Für diese Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollten vergleichende Daten herangezogen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021).

Wie bereits ausgeführt, wurde Delamanid am 1. Februar 2008 ein Orphan-Drug Status von der EMA zugesprochen. Dementsprechend wurde im vorliegenden Dossier keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) definiert.

Bei Delamanid handelt es sich um ein Antibiotikum, welches in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt. Gemäß § 5 Abs. 5 Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) sowie Kapitel 5 § 5 und § 18 VerfO ist bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation zu berücksichtigen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht zutreffend.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Indikation von Delamanid wurde der EPAR-Produktinformation (European Medicines Agency, 2021) entnommen.

Richtlinien zur Nutzenbewertung bei Orphan Drugs wurden der Verfahrensordnung des G-BAs zu Orphan Drugs entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2021. ANHANG I. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152812/anx_152812_de.pdf [Accessed 29.10.2021].
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2014. 4 June 2014. EMA/COMP/578275/2007 Rev.3. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. (R)-2-Methyl-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluoromethoxyphenoxy)piperidin-1-yl]phenoxy)methyl}-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazole for the treatment of tuberculosis. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/07/524-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-r-2-methyl-6-nitro-2-4-4-4_en.pdf [Accessed 29.10.2021].

3. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2021. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6 in Kraft getreten am 28. August 2021* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf [Accessed 29.10.2021].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Tuberkulose ist eine durch Bakterien verursachte Erkrankung, die beim Menschen durch das *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) hervorgerufen wird. Die Infektion erfolgt in der Regel aerogen, das heißt über erregerrhaltige Tröpfchenkerne in der ausgeatmeten Luft erkrankter Personen.

Die Tuberkulose ist weltweit verbreitet. Neben HIV/AIDS und Malaria gehört Tuberkulose zu den häufigsten Infektionskrankheiten. Rund ein Drittel der Weltbevölkerung soll mit Tuberkulose-Erregern infiziert sein, wobei ca. 5-10 % der infizierten Erwachsenen im Laufe ihres Lebens, eine behandlungsbedürftige Tuberkulose entwickeln (Robert Koch-Institut, 2021). Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkranken jährlich fast 10 Millionen Menschen an einer Tuberkulose und geschätzt 1,45 Millionen Menschen sterben jährlich an den Folgen der Krankheit, oftmals aufgrund einer unzureichenden Behandlung (World Health Organization (WHO), 2020b).

Tuberkulose ist die am häufigsten zum Tode führende behandelbare bakterielle infektiöse Erkrankung sowie die führende Todesursache bei HIV-Infizierten, allein 2019 verstarben 1,45 Mio. Menschen an den Folgen der Tuberkulose. In Deutschland starben im gleichen Jahr 129 Menschen an Tuberkulose (Robert Koch-Institut, 2019).

Weltweit wurden ca. 206.030 Fälle mit multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) oder Rifampicin-Resistenter TB (RR-TB) durch Testungen entdeckt. Die Dunkelziffer der MDR-TB und RR-TB wird deutlich höher geschätzt, und zwar zwischen 400.000 und 535.000 MDRTB oder RR-TB Fällen 2019 (World Health Organization (WHO), 2021a). Bei den neu auftretenden Fällen handelt es sich weltweit bei ca. 3,3% um multiresistente Stämme (MDR-TB). Von den bereits vorbehandelten Patienten liegen diese Fälle mit 17,7 % signifikant höher (World Health Organization (WHO), 2020b).

Multiresistente Tuberkulose (engl. multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB)

Die multiresistente Tuberkulose wird durch Mykobakterien hervorgerufen, die mindestens eine Resistenz gegen zwei der wirksamste Antituberkulotika Rifampicin und Isoniazid aufweisen. Bei der MDR-TB unterscheidet man zwischen primären und sekundären Resistenzen. Eine primäre Resistenz tritt auf, wenn sich eine Person direkt mit resistenten Stämmen von Mykobakterien infiziert eine sekundäre Resistenz tritt hingegen auf, wenn die Bakterien im Laufe der Behandlung resistent werden (World Health Organization (WHO), 2020c). Die sekundäre Resistenz kann sich im Fall einer inadäquaten Therapie bei erkrankten Personen durch Selektion resistenter Erreger entwickeln (Schaberg et al., 2017).

Eine MDR-TB kann nicht, wie die sensitive Tuberkulose mit einer 6-monatigen Standardtherapie behandelt werden. Vielmehr muss die Behandlungsdauer bei der MDR-TB in der Regel 18-20 Monate betragen. Dabei müssen die Medikamente der Standardtherapie durch weitere Substanzgruppen substituiert werden, bei denen die Wirksamkeit mit Unsicherheiten einhergeht, und die oft eine höhere Toxizität aufweisen (Otto-Knapp et al., 2020, Schaberg et al., 2017).

Extensiv-resistente Tuberkulose (engl. extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)

Diese TB-Form tritt vor allem in Ländern mit MDR-Problematik auf und betrifft schätzungsweise 8,5 % aller MDR-TB-Fälle weltweit und in Deutschland 9 % (8 Fälle) (World Health Organization (WHO), 2020c, Robert Koch-Institut, 2020). Eine XDR-TB ist eine Multiresistenz in Verbindung mit zusätzlichen Resistenzen gegen mindestens eines der Fluorchinolone und gegen ein weiteres Medikament (entweder: Levofloxacin, Moxifloxacin, Bedaquilin oder Linezolid) (World Health Organization (WHO), 2021c).

Formen der TB

In Deutschland manifestiert sich eine Tuberkulose in 72 % der Fälle in der Lunge. Diese ist mit Abstand das häufigste betroffene Organ. Differenziert wird eine pulmonalen TB als „offene“ sowie „geschlossene“ Form.

„Offene“ Lungentuberkulose

Die „offene“ Tuberkulose hat das Merkmal, dass der Infektionsherd Anschluss an das Bronchialsystem hat. Dadurch werden Bakterien über die Atemwege freigesetzt und an die Umwelt abgegeben und somit besteht eine Infektionsquelle für andere Menschen. Klinisch bedeutsam ist die Kavernenbildung, da bei dieser durch den Anschluss einer verflüssigten Nekrose an das Bronchialsystem eine große Menge von Mykobakterien nach außen abgehustet werden kann (Eisenhuber et al., 2007, Avsar, 2021).

„Geschlossene“ Lungentuberkulose

Bei einer geschlossenen Tuberkulose besitzt der Tuberkulose-Herd keine Verbindung zu den Bronchien, außerdem können keine Bakterien ausgehustet und nachgewiesen werden, wodurch keine Ansteckungsgefahr für andere Personen besteht (Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, 2014).

Extrapulmonale Tuberkulosen

Neben der Lungentuberkulose als häufigste Manifestation kommen mitunter auch extrapulmonale Tuberkulosen vor. Diese können in verschiedenen Organen, wie Lymphknoten, Knochen oder auch Gelenken, lokalisiert sein, sie stellen in der Regel jedoch kein Infektionsrisiko dar (Schaberg et al., 2017).

Natürlicher Verlauf

Die Infektion mit Tuberkulose erfolgt im Regelfall aerogen über die Aufnahme erregershaltiger (*M. tuberculosis*) Tröpfchen. Eine Ansiedlung des *M. tuberculosis* erfolgt in den meisten Fällen in den unteren Atemwegen, bekannte sind auch weitere Infektionswege, wie unter anderem über den Gastrointestinaltrakt oder Hautverletzungen. Haben sich die Bakterien im Wirt angesiedelt, vermehren sie sich an der Eintrittsstelle und gelangen in das lokale Lymphsystem. Innerhalb von vier bis sechs Wochen führt die zellvermittelte Immunreaktion durch T-Lymphozyten und Makrophagen zur Eindämmung der Infektion und zur Bildung von Granulomen (Barben et al., 2009, Herold, 2021). Die Zeit zwischen der Infektion mit dem *M. tuberculosis* und dem Nachweis einer messbaren Immunantwort beträgt im Schnitt sechs bis acht Wochen. Die beschriebene Inkubationszeit wird als präallergische Phase bezeichnet (Diel et al., 2011).

Der Immunstatus sowie das Alter der Patienten ist für den weiteren Verlauf der Tuberkulose Infektion von entscheidender Bedeutung. Im Fokus hierbei sind sowohl nicht immunkompetente Gruppen wie Säuglinge und Kleinkinder unter fünf Jahren als auch immungeschwächte Menschen- vor allem mit Humanem Immundefizienz-Virus (HIV) Infizierte. Bei den vorgenannten Gruppen führt die Tuberkulose-Infektion bei 20-40 % zu einer aktiven Tuberkulose. Das Fortschreiten der Tuberkulose (aktive Tuberkulose) zeigt sich erst durch die Persistenz von Symptomen wie Husten, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (Barben et al., 2009, World Health Organization (WHO), 2021d). Patienten, die mit HIV infiziert sind, haben ein bis zu 50-fach erhöhtes Risiko, eine aktive Tuberkulose zu entwickeln (World Health Organization (WHO), 2018). Daraus lässt sich eine Korrelation zwischen HIV und Tuberkulose feststellen. Das Risiko für eine Tuberkulose-Erkrankung ist innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Infektion mit *M. tuberculosis* am größten. Allerdings kann die Erkrankung auch erst Jahrzehnte nach der Infektion ausbrechen. Von einer solchen Reaktivierung sind besonders immungeschwächte Personen betroffen, wie es beispielsweise bei einer HIV-Erkrankung der Fall ist. Ist die Reaktivierung eingetreten, breiten sich die Bakterien lymphogen oder hämatogen im Körper aus und es kommt zur sogenannten primären Generalisation mit Befall weiterer Organe. Dies führt zu

einer schnell fortschreitenden, disseminierten und extrapulmonalen Tuberkulose-Erkrankung, wie der Miliar-TB und der TB-Meningitis. Auch spätere Reaktivierungen von Organherden sind möglich und können auch nach vielen Jahren noch zu einer Knochen-, Gelenk-, oder Urogenitaltuberkulose führen, was heute als endogene Reaktivierung bezeichnet wird (Barben et al., 2009, Herold, 2021).

Der Anteil an Tuberkulosetherapie-bedürftigen immunkompetenten Jugendlichen und Erwachsenen beträgt 5-10 %. In vielen Fällen ist der Organismus in der Lage, die eingedrungenen Bakterien erfolgreich zu bekämpfen oder sie abzukapseln und dadurch die Infektion auf Dauer einzugrenzen (Herold, 2021).

Der Verlauf der Tuberkulose kann in verschiedene Manifestationsformen unterteilt werden:

1. Latente tuberkulöse Infektion (LTBI):

Erstinfektion mit erfolgreicher Eindämmung der Erreger ohne Entstehung einer Primärtuberkulose. Es besteht keine Organmanifestation. Die infizierten Personen sind klinisch gesund und nicht infektiös.

2. Primärtuberkulose:

Alle Krankheitserscheinungen in Folge einer ersten Organmanifestation. Die infizierten Personen sind klinisch erkrankt und infektiös.

3. Endogene Reaktivierung (früher postprimäre Tuberkulose):

Organtuberkulose nach überstandener Infektion oder Primärtuberkulose mit zeitlicher Latenz (bis zu Jahrzehnten). Bei ca. 80 % handelt es sich um eine Lungen-Tuberkulose, bei ca. 20 % liegt eine extrapulmonale Tuberkulose vor (Schaberg et al., 2017).

Diagnose

Zur Diagnosestellung ist eine ausführliche Anamnese, in der auf familiäre TB-Fälle, Aufenthalt in Ländern mit hohem TB-Risiko sowie Kontakt zu Risikogruppen eingegangen werden sollte, unabdingbar. Klinisch äußert sich eine Infektion mit *M. tuberculosis* häufig durch unspezifische Symptome wie subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Schwäche. Da sich die TB meist in der Lunge manifestiert, sind bronchopulmonale Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe, Brustschmerz, Hämoptysen) häufig. Im Labor können unspezifische Entzündungszeichen zu erkennen sein (Herold, 2021, Laifer und Bassetti, 2007).

Tuberkulin-Hauttest und Interferon-Gamma-Tests

Der Tuberkulin-Hauttest und die Interferon-Gamma-Tests beruhen auf der zellvermittelten Immunität (Gedächtnis-T-Zell-Reaktion), dabei kann keiner der beiden Tests genau zwischen einer TB-Infektion und einer aktiven TB-Erkrankung unterscheiden. D. h., um eine latente TB zu diagnostizieren, ist ein bildgebender Ausschluss bei positivem Testergebnis zu einer aktiven TB unumgänglich (Avsar, 2021).

Die Standardmethode zum Nachweis einer tuberkulösen Infektion ohne eine manifeste Erkrankung (LTBI) stellen dennoch derzeit die Tuberkulin-Hauttests (THT) und/oder Interferon-Gamma-Tests (IGRA) dar. Bei den THT bleibt zu erwähnen, dass sie weder eine 100 %-ige Sensitivität noch eine 100 %-ige Spezifität besitzen, wodurch sowohl falsch-positive (z. B. bei geimpften Personen) als auch falsch-negative (z. B. bei immungeschwächten Personen) Testergebnisse möglich sind (Schaberg et al., 2017, Herold, 2021, World Health Organization (WHO), 2020b).

Der IGRA zeigt bei mindestens vergleichbarer Sensitivität eine bessere Spezifität als der THT (Hauer et al., 2006, World Health Organization (WHO), 2020b). Gleichzeitig werden die IGRAs, im Gegensatz zum THT, nicht durch die Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Impfung beeinflusst. Bei Kontaktpersonen wird daher im Gegensatz zum früheren Zweistufenverfahren nur noch der primäre Einsatz von IGRAs empfohlen (Diel et al., 2011).

Radiologische Diagnostik

Die radiologische Diagnostik spielt bei der Erkennung der Tuberkulose und Verlaufskontrolle unter Therapie eine wichtige und entscheidende Rolle. Zur Erkennung der Lungentuberkulose vervollständigt die bildgebende Diagnostik die differentialdiagnostische Abklärung des Krankheitsbildes (World Health Organization (WHO), 2020b, World Health Organization (WHO), 2021d). Dabei können in Röntgenaufnahmen Infiltrate gesehen werden, jedoch entzieht sich beispielsweise eine Miliartuberkulose im Initialstadium der Darstellung und die Computertomografie ist hier das weitaus sensitivere Verfahren (Herold, 2021, Lange et al., 2006). Es benötigt Spezialisten (z. B. Fachärzte wie Radiologen), welche die Bilder richtig interpretieren (Schaberg et al., 2017).

Bakteriologische Diagnostik

Für die bakteriologische Untersuchung stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Bei der Lungentuberkulose wird das Sputum als Material zum Nachweis der Mykobakterien verwendet (Avsar, 2021, Schaberg et al., 2017).

Für den schnellen Nachweis bei Verdacht auf pulmonale Tuberkulose wird das gewonnene Material zusätzlich mikroskopisch durch das Ansetzen einer Kultur oder mit Hilfe von Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT) auf das Vorhandensein von *M. tuberculosis* untersucht.

Der mikroskopische Nachweis besitzt eine geringere Sensitivität als die Kultur (Schaberg et al., 2017). Die Mikroskopie kann nicht zwischen lebenden und toten Bakterien unterscheiden, zugleich ist eine Zuordnung der Speziesordnung nicht möglich, weshalb stets eine Kultur angelegt werden muss (Avsar, 2021).

Der kulturelle Nachweis ist der „Goldstandard“ bei der Entdeckung von TB-Erregern. Kulturen müssen für ein sicheres Ergebnis bis zu acht Wochen bebrütet werden, bevor sie als negativ bewertet werden können. Für die Anzucht der Bakterien haben sich Flüssig- oder Festmedien als optimal erwiesen. Findet nach sechs Wochen im Flüssigmedium bzw. nach acht Wochen im Festmedium kein Wachstum statt, gelten die Kulturen als negativ (Schaberg et al., 2017).

Die NATs werden als Indikationsuntersuchung eingesetzt, das heißt, bei begründetem Verdacht und mikroskopisch negativem Sputum kann mit dieser Methode ein schneller Nachweis erfolgen. Seit 2020 empfiehlt die WHO molekularbiologische Tests zur initialen Erregerdiagnostik und Resistenzdiagnostik. Die molekularbiologischen Schnelltests sollen den mikroskopischen und kulturellen Verfahren vorgezogen werden. Insbesondere gilt dies für den NAAT-Xpert[®] MTB/RIF und den Xpert[®] MTB/RIF Ultra bei pulmonaler Tuberkulose. Die Besonderheit der beiden Tests ist, dass sie zusätzlich zur Erregerdiagnostik auch eine Rifampicin-Resistenz aufzeigen. Eine weitere Möglichkeit bieten sogenannte Line Probe Assays (LPAs), die bei mikroskopischen und kulturellen positiven Sputumproben zur Diagnostik einer Rifampicin- und Isoniazid-Resistenz (GenoType[®] MTBDRplus) eingesetzt werden können. Wurde zuvor eine Rifampicin-Resistenz festgestellt, können anstelle phänotypischer Tests zur Resistenzbestimmung auf Fluorchinolonen und Amikacin LPAs (GenoType[®] MTBDRsl) für „Zweitlinienmedikamente“ eingesetzt werden. Der Xpert[®] MTB/RIF Ultra zeigt eine bessere Gesamtsensitivität als die Vorversion (90 % vs. 85 %). Gleichzeitig bringt die Neuversion eine Verschlechterung der Spezifität mit sich (96 % vs. 99 %). Da jedoch Resistenzen übersehen werden können, sollte die phänotypische Resistenztestung zum Bestätigen der Ergebnisse durchgeführt werden (Otto-Knapp et al., 2020).

Die Sputumuntersuchung bei Patienten mit MDR-TB hat einen hohen Stellenwert in der Überwachung der Therapie. Nach den Empfehlungen der S2K-Leitlinie „Tuberkulose im Erwachsenenalter“ von Schaberg et al. (2017) sollten so lange monatliche mikroskopische und kulturelle Sputumuntersuchungen durchgeführt werden, bis mindestens drei Monate in Folge negative Kulturen vorliegen. Als Sputumkonversion wird das „Negativwerden“ eines zuvor Tuberkulose enthaltenden Sputums als Therapieeffekt bezeichnet. Eine Sputumkonversion liegt vor, wenn zwei aufeinanderfolgende, im Abstand von 30 Tagen entnommene Abstriche und Kulturen ein negatives Ergebnis aufweisen (Avsar, 2021, Schaberg et al., 2017). Die Konversion ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche TB-Therapie (European Medicines Agency, 2017).

Bestimmung der Mykobakterienspezies

Die Bestimmung der Spezies, die direkte therapeutische Konsequenzen hat, grenzt nachgewiesene Mykobakterien gegenüber nichttuberkulösen Mykobakterienarten ab und sollte auf jeden Fall durchgeführt werden. Die Differenzierung erfolgt mit modernen molekularbiologischen Verfahren, z. B. mit den weiter oben ausgeführten NATs (World Health Organization (WHO), 2021d).

Resistenzprüfung

Werden Tuberkulosebakterien nachgewiesen, dient die Empfindlichkeitsprüfung dazu, Medikamentenresistenzen zu erfassen und dadurch ggf. eine MDR-TB oder auch XDR-TB (engl. extensively drug resistant tuberculosis) zu diagnostizieren. Von dem ersten Isolat sollte deshalb eine Empfindlichkeitsprüfung gegen die Medikamente der Standardtherapie durchgeführt werden (Otto-Knapp et al., 2020).

Darüber hinaus gibt es hochkomplexe Resistenzsituationen der Tuberkulosestämme:

- Rifampizin-Resistenz: Resistenz gegen Rifampicin, die gleichzusetzten mit der MDR-TB ist.
- Multiresistenz (MDR-TB): Gleichzeitige Resistenz gegen mindestens Isoniazid und Rifampicin.
- Pre-extensive Resistenz (pre-XDR-TB): Multiresistenz in Verbindung mit zusätzlicher Resistenz gegen mindestens eines der Fluorchinolone.
- Extensive Resistenz (XDR-TB): Multiresistenz in Verbindung mit zusätzlichen Resistenzen gegen mindestens eines der Fluorchinolone **und** gegen ein weiteres Medikament (entweder: Levofloxacin, Moxifloxacin, Bedaquilin oder Linezolid) (Schaberg et al., 2017, World Health Organization (WHO), 2021c).

Werden trotz adäquater Therapie weiterhin positive Kulturen isoliert, muss die Sensitivität nach zwei bis drei Monaten erneut überprüft werden, um eventuell neu erworbene Resistenzen aufzudecken. Für die Empfindlichkeitsprüfung stehen drei verschiedene Methoden zur Wahl: Die Proportionsmethode (Löwenstein-Jensen-Nährboden; Zeitdauer 3 bis 4 Wochen), das Verfahren mit Flüssigmedien (Zeitdauer ca. eine Woche) und das Schnellresistenzverfahren (Line Probe Assay von einer bereits bewachsenen Kultur oder von mikroskopisch positivem Material; Zeitdauer ein Tag) (Lange et al., 2006, World Health Organization (WHO), 2021d).

Diagnostische Standards für Deutschland

Aufgrund der niedrigen Prävalenz von TB in Deutschland empfiehlt die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin „Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten“ erst bei länger als acht Wochen anhaltendem Husten die Durchführung eines Röntgenthorax in zwei Ebenen. Da in Deutschland fast ausschließlich Risikopatienten von TB betroffen sind, gilt diese Empfehlung vor allem für vorbelastete Patienten mit HIV, TB-Kontaktpersonen etc. (Kardos et al., 2019).

Besteht der Verdacht auf eine pulmonale Tuberkulose wird die Untersuchung von mindestens zwei Sputumproben guter Qualität empfohlen (Otto-Knapp et al., 2020, World Health Organization (WHO), 2021d), wobei morgendliches Sputum besonders geeignet ist (Otto-Knapp et al., 2020). Zusätzlich werden, unabhängig vom Ergebnis der Mikroskopie, Kulturen angelegt (Castell et al., 2012). Die ergänzende Durchführung von Nukleinsäureamplifikationstests (NAT) kann sinnvoll sein, wenn trotz Verdachts auf Lungentuberkulose kein mikroskopischer Erregernachweis vorliegt, vor allem bei Hochrisikopatienten (z. B. AIDS-Patienten, Kleinkindern) und bei schweren Verläufen (z. B. generalisierte Erkrankung). Durch NATs ist es möglich, Tuberkuloseerreger von nicht-tuberkulösen Mykobakterien zu unterscheiden. So kann eine schnelle Diagnosestellung erfolgen. Eine Lungentuberkulose kann ausgeschlossen werden, wenn der mikroskopische Nachweis von säurefesten Stäbchen aus Sputumproben, die an drei unterschiedlichen Tagen entnommen wurden, negativ sind (Otto-Knapp et al., 2020, World Health Organization (WHO), 2021d).

Werden Mykobakterien nachgewiesen, muss eine Bestimmung der Spezies erfolgen und eine Resistenztestung durchgeführt werden. Liegen Resistenzen vor, muss die Wirksamkeit von Reserveantituberkulotika geprüft werden (Schaberg et al., 2017). Eine schnelle Resistenzprüfung mittels moderner, einfach durchzuführender molekularbiologischer Techniken ist insbesondere bei Verdacht auf das Vorliegen einer Medikamentenresistenz zu empfehlen (Otto-Knapp et al., 2020, World Health Organization (WHO), 2021d).

Produziert ein Patient keinen Auswurf oder fällt die Sputummikroskopie negativ aus, sollte ggf. ein induziertes Sputum (Inhalation von 5-10 %-iger Kochsalzlösung) und/oder eine Bronchoskopie vorgenommen werden. Bei letzterer erfolgt die bakteriologische Diagnostik mittels Bronchialsekret oder bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit, ggf. auch mittels Gewebeprobe (Biopsie mit zusätzlicher Histologie) (Castell et al., 2012).

Besteht ein klinischer und/oder auf der Bildgebung (Röntgen und Computertomographie) beruhender Verdacht auf eine (mikroskopisch und in der PCR negative) Tuberkulose ohne anamnestische Hinweise auf das Vorliegen resistenter Erreger, sollte nach Durchführung einer Bronchoskopie mit der Therapie begonnen werden, die im weiteren Verlauf klinisch, bakteriologisch und röntgenologisch re-evaluiert und ggf. geändert werden muss (Castell et al., 2012).

Diagnose von MDR-TB in Deutschland

Um die Diagnose einer MDR-TB zu stellen, muss eine molekularbiologische Testung auf Resistenzgene für Rifampicin und Isoniazid erfolgen besonders bei Risikopatienten (antituberkulotisch vorbehandelt, Herkunft aus MDR-/XDR-TB-Hochprävalenzregionen, Kontakt zu MDR-/XDR-Tuberkulosepatienten, Gefängnisaufenthalte, HIV-Koinfektion) (Schaberg et al., 2017, World Health Organization (WHO), 2020c).

Grundlagen der Therapie

Um die Diagnose einer MDR-TB möglichst schnell zu stellen und eine entsprechende Therapie einleiten zu können, kann bei Verdacht auf eine Erkrankung mit resistenten Erregern durch eine primäre molekularbiologische Resistenztestung (durch Schnelltests Xpert[®] MTB/RIF) zumindest eine Rifampicin-Resistenz rasch entdeckt werden, die als Indikator für eine multiple Medikamentenresistenz (MDR) dient (Schaberg et al., 2017). Die WHO setzt die RR-TB nicht mit einer Mono-resistenz, sondern de facto einer MDR-TB gleich und empfiehlt dementsprechend eine MDR-TB-Therapie, da eine Rifampicin-Resistenz oft mit einer Isoniazid-Resistenz einhergeht. (World Health Organization (WHO), 2021d, World Health Organization (WHO), 2016). Ist die Diagnose nicht bakteriologisch durch eine Kultur gesichert, wird die MDR-TB in Relation zum klinischen Behandlungserfolg in gleicher Weise behandelt, wie Tuberkulosen, die bakteriologisch gesichert wurden (Schaberg et al., 2017).

Im Gegensatz zur unkomplizierten Tuberkulose, die grundsätzlich ambulant behandelt werden kann, stellt das Vorliegen einer MDR-TB eine Indikation zur initialen stationären Aufnahme dar. Generell finden die Diagnose und Behandlung von Patienten mit MDR-TB in Deutschland mit 83,5 % (2014) fast ausschließlich in klinischen Zentren mit entsprechender Erfahrung und Infrastruktur statt (Schaberg et al., 2017).

Für Deutschland liegt eine Therapieempfehlung, die sogenannte „S2K-Leitlinie Tuberkulose im Erwachsenenalter“ vor, die in der Regel auf den Leitlinien der WHO basiert und Deutschland-spezifische Adaptionen in der TB-Therapie hervorhebt. Die neue Therapieempfehlung der WHO ist bis dato nicht als Leitlinie für Deutschland aktualisiert worden, weshalb die Therapieempfehlung von 2017 (Schaberg et al., 2017) ihre Gültigkeit behält, die sich aktuell in der Überarbeitung befindet. Die WHO gibt regelmäßig eine Leitlinie zur Behandlung der medikamentenresistenten TB heraus, die aktuellste Version stammt aus dem Jahr 2020 (World Health Organization (WHO), 2020c).

In der Tuberkulosetherapie kann zwischen den sogenannten Standardtherapieregimen (Erststanzmedikamente), bestehend aus Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol, und den Medikamenten der Nicht-Standardtherapie (Zweitstanz-Medikamente) unterschieden werden. Für die Behandlung von MDR-TB verfügbare Medikamente werden seit 2018 gemäß der neuen Gruppeneinteilung der WHO, wie in nachfolgender Tabelle 3-1 dargestellt, zugeordnet. Da bei der MDR-TB die sechsmonatige Standardtherapie nicht geeignet ist, werden Medikamente der Nicht-Standardtherapie eingesetzt. Die Therapie sollte, wenn möglich, aus mindestens fünf wirksamen Medikamenten bestehen (Schaberg et al., 2017, Otto-Knapp et al., 2020).

Tabelle 3-1: Neue WHO-Einteilung der Tuberkulosemedikamente

| | |
|---|--|
| Gruppe A (alle drei Medikamente verwenden) | Gruppe A-Medikamente: Levofloxacin oder Moxifloxacin Bedaquilin Linezolid |
| Gruppe B (Hinzufügen eines oder beider Medikamente) | Gruppe B-Medikamente: Clofazimin Cycloserin oder Terizidon |
| Gruppe C (Hinzufügen, für die Vervollständigung des Therapieregimes, wenn Arzneimittel der Gruppen A und B nicht verwendet werden können) | Gruppe C-Medikamente: Ethambutol Delamanid Pyrazinamid Imipenem-Cilastation oder Meropenem Amikacin (oder Streptomycin) Ethionamid oder Prothionamid P-Aminosalicylsäure |

Quelle: Eigene Darstellung nach (World Health Organization (WHO), 2020c)

Vor Beginn einer Therapie muss evaluiert werden, ob es sich um einen Patienten mit oder ohne Risikofaktoren für eine Medikamentenresistenz handelt. Als Risikofaktoren für eine Resistenz gelten jede mehr als 4-wöchige Vorbehandlung einer Tuberkulose, der Kontakt zu einem Indexfall mit resistenten TB-Erregern und die Herkunft aus Ländern mit hoher Resistenzprävalenz (Schaberg et al., 2017, World Health Organization (WHO), 2020c). Liegt einer dieser Risikofaktoren vor, sollte eine molekularbiologische Testung auf Resistenzgene für Rifampicin (\pm Isoniazid) erfolgen (Schaberg et al., 2017).

Gründe und Risikofaktoren für die Entwicklung von Resistenzen

Risikofaktoren für die Entwicklung einer MDR-TB sind in Tabelle 3-2 aufgeführt. Die Entwicklung von Resistenzen ist möglich, wenn nur eine Monotherapie durchgeführt wird und/oder keine wirksamen Medikamentenspiegel im Blut erreicht werden. Resistenzen und damit das Versagen der Therapie oder Rückfälle können somit durch fehlerhafte Medikamentenverordnung, Therapieadhärenzprobleme oder Resorptionsstörungen bedingt sein (Hauer et al., 2006, Schaberg et al., 2017, World Health Organization (WHO), 2021d).

Tabelle 3-2: Risikofaktoren für die Entwicklung einer MDR-TB

| Risikofaktoren |
|---|
| Antituberkulotische Vorbehandlungen |
| Herkunft aus MDR-TB-Hochprävalenzregionen |
| Kontakt zu MDR-TB-Patienten |
| HIV-Infektion (möglich) |
| Rauchen |
| Diabetes |

Quellen: Avsar (2021), Hauer et al. (2006), Schaberg et al. (2017), World Health Organization (WHO) (2020b).

Therapie der MDR-TB

Von einer Multiresistenz wird gesprochen, wenn *M. tuberculosis in vitro* mindestens gegenüber Isoniazid und Rifampicin resistent ist. In Deutschland wird angestrebt, dass Patienten mit MDR-TB fünf Medikamente parallel erhalten. Die Therapie beinhaltet alle drei Medikamente der Gruppe A: Bedaquilin, Linezolid, Levo- oder Moxifloxacin sowie 2 Medikamente der Gruppe B: Clofazimin und Terizidon, wenn der molekularbiologische Nachweis einer Rifampicin-Resistenz und Ausschluss von Fluorchinolon-Resistenz besteht. Wird eine Fluorchinolon-Resistenz festgestellt, soll ein intravenöses Portsystem implantiert werden. Bei einer Fluorchinolon-Resistenz soll die Therapie mit Bedaquilin, Linezolid, Clofazimin, Amikacin oder Meropenem/Amoxicillin-Clavulansäure eingeleitet werden. Weitere zusätzliche Gruppe C-Medikamente sollten parallel zur Resistenztestung gegeben werden. Für die meisten Patienten stellt die Möglichkeit einer vollständig oralen Therapie ohne intravenöse Tuberkulostatika (Aminoglykoside) einen Paradigmenwechsel dar. Daher gilt für das Medikament Amikazin: Es sollte nur noch in spezialisierten Zentren und unter besonderem Monitoring verabreicht werden. Aus den neuen Empfehlungen der WHO geht außerdem hervor, dass der Einsatz von Bedaquilin über sechs Monate hinaus, in Kombination Delamanid bzw. in der Schwangerschaft ausreichend sicher beurteilt wird. (Maurer et al., 2019, World Health Organization (WHO), 2020c).

Im Folgenden wird auf die verschiedenen Gruppen der WHO in Bezug auf deren Einsatz in der Therapie der MDR-TB näher eingegangen:

Allgemeines über die neue WHO-Klassifizierung

Die Klassifizierung der in MDR-TB-Behandlungsschemata verwendeten Arzneimittel wurde nach der evidenzbasierten Aktualisierung der WHO-Leitlinien zur Behandlung von arzneimittelresistenter TB im Jahr 2018 überarbeitet und 2020 aktualisiert. TB-Medikamente, die für die Behandlung von MDR/RR-TB verwendet werden, werden in die Gruppen A, B und C eingeteilt. Diese neue Klassifizierung basiert auf der Medikamentenklasse und dem Grad der Sicherheit unter Berücksichtigung der Wirksamkeit (d. h. Gleichgewicht zwischen Nutzen- und Schadenrisiko). Die analysierten Daten beziehen sich hauptsächlich auf erwachsene Patienten, die in den letzten Jahren eine Therapie erhalten haben. Die Gruppen A-C enthalten die Arzneimittel, die für die Zusammenstellung längerer MDR-TB-Schemata verwendet werden, wie es in

Deutschland die Regel ist. Die WHO ist der Ansicht, dass unter programmatischen Bedingungen nur diese Arzneimittel (Gruppen A-C) für längere MDR-TB-Behandlungsschemata in Frage kommen und Delamanid für die Therapie benötigt wird. Capreomycin und Kanamycin werden generell nicht mehr empfohlen. Im Folgenden werden die Gruppen A-C und die Medikamente dargestellt und erläutert (Tabelle 3-3) (World Health Organization (WHO), 2020b).

Gruppe A

Diese Gruppe umfasst die Fluorchinolone (Levofloxacin und Moxifloxacin), Bedaquilin und Linezolid. Diese Arzneimittel erwiesen sich in der 2018 für die WHO-Leitlinien überprüften Evidenz als hochwirksam bei der Verbesserung der Behandlungsergebnisse und der Verringerung der Todesfälle, und es wird dringend empfohlen, dass sie in allen längeren MDR-TB-Therapien enthalten sind und für alle MDR/RR-TB-Patienten verwendet werden, die für längere Therapien in Frage kommen, es sei denn, es liegt ein Toxizitätsproblem oder eine Arzneimittelresistenz vor.

Levofloxacin und Moxifloxacin sind Fluorchinolone der neueren Generation. Die WHO-Leitlinie (Update 2020), der eine Meta-Analyse zugrunde liegt, zeigt, dass ihre Verwendung zu einem signifikant geringeren Behandlungsversagen oder Rückfall und Tod führt. Levofloxacin und Moxifloxacin sind gleich wirksam bei Fluorchinolone-empfindlichen Patienten und beide Arzneimittel können für die Behandlung von MDR-TB in Betracht gezogen werden.

Ciprofloxacin und Ofloxacin sind bei der MDR-TB-Behandlung weniger wirksam und werden nicht mehr empfohlen. Aus Sicherheitsbedenken wurde Gatifloxacin vom Markt genommen und wird ebenso nicht empfohlen.

Fluorchinolone verlängern bekanntermaßen das QT-Intervall; dies kann bei einigen Patienten zu Herzrhythmusstörungen und weiteren damit assoziierten Nebenwirkungen führen. Die Fluorchinolone unterscheiden sich jedoch. Moxifloxacin hat einen ausgeprägteren Effekt auf die QT-Verlängerung als Levofloxacin, jedoch wird die Verlängerung bei Moxifloxacin als minimal oder moderat angesehen. Bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, ist eine kardiale Überwachung erforderlich. Levofloxacin und Moxifloxacin wurden auch mit Dysglykämie und Stoffwechselstörungen in Verbindung gebracht. Allerdings stammen die meisten dieser Berichte von Patienten, die wegen anderer Erkrankungen als MDR/RR-TB behandelt wurden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis dürfte höher sein, wenn Fluorchinolone bei MDR/RR-TB eingesetzt werden, da es nur wenige Alternativen für die Behandlung dieser schweren Erkrankung gibt. Wenn eine Moxifloxacin-Resistenz festgestellt wird oder die Vorgeschichte auf eine Resistenz hindeutet, sollte es nicht verwendet werden. Gleichzeitig ist es in diesem Fall unwahrscheinlich, dass Levofloxacin wirksam ist, die Therapie mit Fluorchinolonen müsste ersetzt werden. Hochdosiertes Moxifloxacin kann im Falle einer Resistenz gegen Levofloxacin und einer geringen Resistenz gegen Moxifloxacin verwendet werden (World Health Organization (WHO), 2020b, World Health Organization (WHO), 2020c).

Bedaquilin

In der Meta-Analyse der individuellen Patientendaten, die als Beleg für die WHO-Leitlinien herangezogen wurde, führte die Anwendung von Bedaquilin zu signifikant weniger Episoden von Behandlungsversagen, Rückfällen und Tod. Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Bedaquilin bei Kindern unter 6 Jahren, aber immer mehr Erfahrungen mit der Anwendung bei Jugendlichen und älteren Menschen, Patienten mit extrapulmonaler TB-Erkrankung und insbesondere HIV-infizierten Patienten. Neue Beobachtungsstudien verweisen auf das Überleben von Patienten, die mit Bedaquilin-haltigen Therapien behandelt wurden. Bedaquilin weist zusätzlich ein günstiges Sicherheitsprofil auf, wenn das Medikament zusammen mit anderen Tuberkulose-Medikamenten eingesetzt wird, einschließlich Medikamenten, die ein ähnliches Nebenwirkungsprofil bezüglich einer QT-Zeit Verlängerung besitzen (z. B. Moxifloxacin, Clofazimin und Delamanid). Des Weiteren ergaben die jüngsten Datenüberprüfungen, dass es keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken für die Anwendung von Bedaquilin über 6 Monate hinaus, gleichzeitig mit Delamanid oder in der Schwangerschaft gibt. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin und Delamanid das Risiko einer klinisch bedeutsamen QT-Zeit Verlängerung nicht erhöht. Das Auftreten von Bedaquilin-Resistenz sollte in den Bereichen, in denen es eingesetzt wird, überwacht werden. Bedaquilin wird durch die Enzyme des Cytochrom-P450-Systems in der Leber metabolisiert. Arzneimittel, die dieses Enzymsystem induzieren oder hemmen, führen zu Wechselwirkungen, die den Blutspiegel von Bedaquilin beeinflussen können. Das kann dazu führen, dass der Bedaquilin-Spiegel im Körper nicht ausreicht, um die TB-Infektion zu beseitigen oder auch den Blutspiegel von Bedaquilin erhöhen, so dass die Möglichkeit eines erhöhten Toxizität besteht (World Health Organization (WHO), 2020b, World Health Organization (WHO), 2020c).

Linezolid

Linezolid hat *in vitro* und in Tierstudien eine Anti-TB-Wirkung gezeigt und seine Wirksamkeit beim Menschen wurde in der für die WHO-Leitlinien durchgeführten Meta-Analyse sowie in jüngsten Studien mit XDR-TB-Patienten nachgewiesen. Eine Senkung der Dosis von 600 mg täglich auf 300 mg täglich kann die Toxizität verringern, jedoch sind die Auswirkungen auf die Wirksamkeit der Behandlung nicht abschließend untersucht (obwohl frühere Studien daraufhin deuten, dass eine höhere Dosis wirksamer ist). Wenn schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, muss Linezolid möglicherweise abgesetzt werden. Die IPD-Meta-Analyse lieferte für die WHO-Leitlinie umfassende Informationen von mehr als 300 Patienten. Von den über 300 Patienten wurden mehr als 30 % länger als 18 Monate mit Linezolid behandelt. Diese Patientengruppe wies auch die geringste Häufigkeit von Behandlungsversagen, Verlust der Nachbeobachtung und Tod auf. Die Analyse legt auch nahe, dass die optimale Anwendungsdauer etwa 20 Monate betragen würde, was der üblichen Gesamtdauer der MDR-TB in Deutschland entspricht. Es kann zu besseren Ergebnissen kommen, wenn Linezolid über die gesamte Behandlungsdauer eingesetzt wird. Wahrscheinlich hat es jedoch die größte zusätzliche Wirkung (einschließlich des Schutzes anderer Zweitlinienmedikamente gegen erworbene Resistenz) während der ersten Monate der Behandlung, wenn die Bakterienlast am höchsten ist. Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen von Linezolid gehören Anämie, periphere

Neuropathie, gastrointestinale Magen-Darm-Störungen, Sehnervenentzündung und Thrombozytopenie. Diese unerwünschten Ereignisse sind gut dokumentiert und dosisabhängig. Die unerwünschten Ereignisse treten deutlich häufiger auf, wenn die tägliche Linezolid-Dosis von 600 mg überschritten wird. Ebenso ist das Risiko, eine schwerwiegende unerwünschte Wirkung zu bekommen, umso höher, je länger ein Patient Linezolid einnimmt. Linezolid kann Wechselwirkungen mit Arzneimitteln haben, die den Serotoninspiegel im Körper beeinflussen. Das serotonerge Syndrom, das schwerwiegend und lebensbedrohlich sein kann, kann auftreten, wenn Linezolid gleichzeitig mit bestimmten Arzneimittelklassen verabreicht wird. Aus diesem Grund hat die WHO eine Liste mit möglichen Wechselwirkungen von Linezolid und anderen Arzneimitteln zusammengestellt (World Health Organization (WHO), 2020b, World Health Organization (WHO), 2020c).

Gruppe B

Zu dieser Gruppe von Arzneimitteln gehören Clofazimin und Cycloserin bzw. Terizidon, die sich in der 2018 für WHO-Leitlinien überprüften Evidenz als wirksam bei der Verbesserung der Behandlungsergebnisse, aber nur begrenzt bei der Verringerung der Todesfälle erwiesen haben. Eines oder beide Medikamente können hinzugefügt werden, um sicherzustellen, dass eine längere Behandlung mit mindestens vier wirksamen Medikamenten beginnt.

Clofazimin

Clofazimin ist ein Anti-Lepra-Medikament, das *in vitro* eine Aktivität gegen Tuberkulose gezeigt hat und seit einigen Jahren als Zweitlinien-TB-Medikament eingesetzt wird. Die Meta-Analyse, die für die WHO-Leitlinien durchgeführt wurde, untermauert die Belege für die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Clofazimin. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die das QT-Zeit Intervall verlängern (z. B. Bedaquilin, Fluorchinolone und Delamanid), kann Clofazimin zu einer additiven QT-Zeit Verlängerung führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Bedaquilin oder bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer QT-Zeit verlängernder Arzneimittel, sollte eine Elektrokardiogramm (EKG)-Überwachung als Teil der Therapie durchgeführt werden. Andere Medikamente, die eine QT- ZeitVerlängerung verursachen, sollten nach Möglichkeit vermieden werden. Häufige Nebenwirkungen sind orangefarbene oder rote Verfärbung von Haut, Bindehaut, Hornhaut und Körperflüssigkeiten; trockene Haut, Juckreiz, Hautausschlag, Ichthyose und Xerose, gastrointestinale Unverträglichkeiten und Photosensibilität. Die Patienten sollten von Anfang an über die reversiblen Hautveränderungen, die bei den meisten Patienten auftreten, informiert werden. Die orange-braunen Hautveränderungen sind einige Monate nach dem Absetzen des Arzneimittels reversibel und gelten nicht als gefährlich. Clofazimin wird nicht für die Anwendung in der Schwangerschaft oder Stillzeit empfohlen, da nur wenige Daten vorliegen (einige Berichte über normale Ergebnisse, einige Berichte über Todesfälle bei Neugeborenen). Clofazimin wird teilweise über die Leber verstoffwechselt; daher ist Vorsicht oder eine Anpassung der Dosis bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz erforderlich (World Health Organization (WHO), 2020b, World Health Organization (WHO), 2020c).

Cycloserin

Cycloserin ist ein bakteriostatisches Medikament, das die Zellwandsynthese hemmt und keine bekannte Kreuzresistenz gegenüber anderen TB-Medikamenten hat. Terizidon (bestehend aus zwei Cycloserin-Molekülen) kann anstelle von Cycloserin verwendet werden. Cycloserin und Terizidon gelten als substituierbar. Da es keine zuverlässigen genotypischen und phänotypischen Tests für Cycloserin und Terizidon gibt, sollte die Behandlung nur dann in Betracht gezogen werden, wenn andere Kriterien für die Wahrscheinlichkeit der Wirksamkeitskriterien gegeben sind, z. B. verlässliche Erkenntnisse über das Ausmaß der Arzneimittelresistenz in der Bevölkerung, und frühere Anwendung von Cycloserin oder Terizidon auf der Grundlage einer zuverlässigen Krankengeschichte. Die Patienten sollten über die möglichen unerwünschten Wirkungen von Cycloserin gut informiert werden. Eine wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkung ist die Toxizität für das zentrale Nervensystem (ZNS), einschließlich Konzentrationschwäche und Lethargie. Schwerwiegendere ZNS-Nebenwirkungen sind Krampfanfälle, Depressionen, Psychosen und Selbstmordgedanken, die in der Regel bei Spitzenkonzentrationen von mehr als 35 mcg/ml auftreten, aber auch im normalen therapeutischen Bereich beobachtet wurden. Zu den weiteren Nebenwirkungen gehören periphere Neuropathie und Hautveränderungen. Zu den Hautproblemen gehören lichenoid Eruptionen und das Stevens-Johnson-Syndrom. Die Anwendung dieser Arzneimittel in der Schwangerschaft ist nicht gut untersucht, aber es wurde keine Teratogenität dokumentiert. Cycloserin kann bei schwangeren Frauen eingesetzt werden, wenn es keine anderen Therapieoptionen gibt. Während der Stillzeit kann Cycloserin verwendet werden, der Säugling sollte jedoch Vitamin B6 erhalten. (World Health Organization (WHO), 2020b, World Health Organization (WHO), 2020c).

Gruppe C

Gruppe C umfasst sowohl Tuberkulose-Arzneimittel als auch sogenannte ‚re-purposed‘ (für eine andere Indikation zugelassene) Arzneimittel, die ein geringeres Einsatzgebiet haben als die Wirkstoffe der Gruppen A und B (Ethambutol, Delamanid, Pyrazinamid, Ethionamid/Prothionamid und P-Aminosalicylsäure) oder weil sie parenteral und somit umständlicher zu verabreichen und teilweise toxisch sind (Imipenem-Cilastatin, Meropenem, Amikacin und Streptomycin). Diese Medikamente sind in der Regel in einem länger andauernden Regime enthalten, wenn dieses nicht mit Wirkstoffen der Gruppen A und B allein zusammengesetzt werden kann (World Health Organization (WHO), 2020b, World Health Organization (WHO), 2020c).

Ethambutol

Ethambutol ist ein Tuberkulosemedikament, das in der Standardtherapie der sensitiven Tuberkulose eingesetzt wird und ebenso zu längeren MDR-TB Therapien hinzugefügt wird. Bei den empfohlenen Dosierungen ist das Sicherheitsprofil von Ethambutol gut. Da es Schwierigkeiten bei der Interpretation der Medikamenten-Empfindlichkeitsprüfung sollte Ethambutol nur in Betracht gezogen werden, wenn andere Kriterien für die Wahrscheinlichkeit einer Wirksamkeit erfüllt sind (z. B. Nachweise über das Ausmaß der Arzneimittelresistenz in der Bevölkerung und frühere Anwendung von Ethambutol basierend auf einer zuverlässigen klinischen Anamnese).

Delamanid

Deltyba® wurde erstmalig am 28.04.2014 für Erwachsene durch die EMA zugelassen (Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. April 2021).

Die pädiatrische Erweiterung erfolgte gestuft am 27.10.2020 zuerst für Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg. Am 16.09.2021 erfolgte dann die zweite pädiatrische Erweiterung auch für Kinder und Kleinkinder mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg und die Zulassung einer 25 mg-Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Europäische Kommission, 2021). Detaillierte klinische Informationen zu Delamanid sind in Modul 4 beschrieben.

Pyrazinamid

Pyrazinamid wird routinemäßig bei MDR-TB-Therapien eingesetzt, es sei denn, es besteht eine begründete klinische Kontraindikation (z. B. Hepatotoxizität), andere schwerwiegende unerwünschte Wirkungen oder Resistenz. Ein zuverlässiger genotypischer und phänotypischer Resistenztest für Pyrazinamid ist in vielen Länder nicht allgemein zugänglich und daher wird Pyrazinamid ungeachtet dessen, ob eine Resistenz vorliegt, eingesetzt.

Imipenem-Cilastatin und Meropenem

Imipenem-Cilastatin und Meropenem sind die einzigen Carbapeneme, die eine etablierte Rolle in MDR-TB-Behandlungsschemata spielen, da es nur begrenzte Erfahrungen mit der Verwendung von Ertapenem gibt. Beide Medikamente werden intravenös verabreicht - ein großer Nachteil, der ihren breiteren Einsatz außerhalb von Krankenhäusern einschränkt. Tägliche intravenöse Injektionen sind in der Regel nicht durchführbar, es sei denn, es gibt einen chirurgisch angebrachten Port mit einem Katheteranschluss an eine Hauptvene. Meropenem mit Clavulanat als Teil des Therapieschemas, hat eine verbesserte Kulturkonversion und Überlebensrate bei Patienten mit MDR-TB und XDR-TB gezeigt.

Amikacin und Streptomycin

Amikacin und Streptomycin sind die einzigen beiden Aminoglykosid-Antibiotika, die immer noch für die Verwendung in MDR-TB-Behandlungsschemata empfohlen werden, wenn die Optionen für die Zusammensetzung des Behandlungsschemas begrenzt sind. Bei der Überprüfung der Belege für ihre Verwendung in längeren MDR-TB-Behandlungsschemata im Jahr 2018 wurden Amikacin und Streptomycin mit geringeren Raten von Behandlungsversagen oder Rückfällen und Todesfällen in Verbindung gebracht, wenn sie bei Menschen mit M.-Tuberkulose-Stämmen eingesetzt wurden, die für Amykacin oder Streptomycin empfänglich sind, obwohl sie die Nachteile und schwerwiegenden Toxizitäten anderer injizierbarer Wirkstoffe aufweisen, die nicht mehr empfohlen werden (d. h. Kanamycin und Capreomycin). Amikacin und Streptomycin können bei Erwachsenen ab 18 Jahren eingesetzt werden, wenn eine wirksame Behandlung mit oralen Wirkstoffen nicht möglich ist. In Anbetracht der tiefgreifenden Auswirkungen, die ein Hörverlust auf den Spracherwerb und die Fähigkeit zum schulischen Lernen haben kann, sollte der Einsatz injizierbarer Wirkstoffe bei Kindern nur in Ausnahmefällen erfolgen und auf eine Rettungstherapie beschränkt sein. Die Behandlung muss unter strenger Überwachung erfolgen, um eine frühzeitige Erkennung von Ototoxizität sicherzustellen. Der

Patient sollte über die Toxizität des Medikaments aufgeklärt werden, und vor der Behandlung sollte seine Zustimmung eingeholt werden. Amikacin ist Streptomycin vorzuziehen, das nur als Ersatz verwendet wird, wenn Amikacin nicht verfügbar ist oder bei Bestehen einer Resistenz gegen Amikacin. In Deutschland wird das Medikament unter strengen schon vorgenannten Voraussetzungen weiter verabreicht.

Ethionamid und Prothionamid

In den WHO-Leitlinien werden Ethionamid und Prothionamid als austauschbar betrachtet. In den konsolidierten WHO-Leitlinien wird ihre Verwendung in längeren MDR-TB-Behandlungsschemata nur bedingt empfohlen, da sie für Situationen reserviert sind, in denen mehrere wirksamere Wirkstoffe (z. B. Bedaquilin, Linezolid und Clofazimin) nicht eingesetzt werden können.

P-Aminosalicylsäure (PAS)

P-Aminosalicylsäure (PAS) kann als letzte Option zur Behandlung von MDR/RR-TB angesehen werden. Das Medikament wird in den konsolidierten Leitlinien der WHO nur für die Behandlung von MDR/RR-TB-Patienten mit längeren Therapieschemata empfohlen, wenn Bedaquilin, Linezolid, Clofazimin oder Delamanid nicht eingesetzt werden können oder wenn bessere Optionen zur Zusammenstellung eines Therapieschemas nicht möglich sind. Es gibt keine Hinweise auf eine Kreuzresistenz von PAS gegenüber anderen Anti-TB-Medikamenten (World Health Organization (WHO), 2020c).

Folgendes Schema zur Zusammenstellung eines MDR-TB-Behandlungsregimes wird empfohlen:

Tabelle 3-3: Zusammenstellung eines MDR-TB-Behandlungsregimes

| | | |
|-----------------|---|--|
| Gruppe A | Gruppe A-Medikamente: Levofloxacin oder Moxifloxacin Bedaquilin Linezolid | Diese Gruppe umfasst die Fluorchinolone (Levofloxacin und Moxifloxacin), Bedaquilin und Linezolid. Diese Arzneimittel erwiesen sich in der 2018 für die WHO-Leitlinien überprüften Evidenz als hochwirksam bei der Verbesserung der Behandlungsergebnisse und der Verringerung der Todesfälle, und es wird dringend empfohlen, dass sie in allen längeren MDR-TB-Therapien enthalten sind und für alle MDR/RR-TB-Patienten verwendet werden, die für längere Therapien in Frage kommen, es sei denn, es liegt ein Toxizitätsproblem oder eine Arzneimittelresistenz vor. |
| Gruppe B | Gruppe B-Medikamente: Clofazimin Cycloserin oder Terizidon | Zu dieser Gruppe von Arzneimitteln gehören Clofazimin und Cycloserin oder Terizidon, die sich in der 2018 für WHO-Leitlinien überprüften Evidenz als wirksam bei der Verbesserung der Behandlungsergebnisse, aber nur begrenzt bei der Verringerung der Todesfälle erwiesen haben. Eines oder beide Medikamente können hinzugefügt werden, um sicherzustellen, dass eine längere Behandlung mit mindestens vier wirksamen Medikamenten beginnt. |
| Gruppe C | Gruppe C-Medikamente: Ethambutol Delamanid Pyrazinamid Imipenem-Cilastation oder Meropenem Amikacin (oder Streptomycin) Ethionamid oder Prothionamid P-Aminosalicylsäure | Gruppe C umfasst sowohl Tuberkulose- als auch repurposed Arzneimittel, die eine niedrigere Priorität haben als die Wirkstoffe der Gruppen A und B (Ethambutol, Delamanid, Pyrazinamid, Ethionamid/Prothionamid und P-Aminosalicylsäure) oder weil sie parenteral toxischer und umständlicher zu verabreichen sind (Imipenem-Cilastatin, Meropenem, Amikacin und Streptomycin). Diese Medikamente sind in der Regel in einem längeren Behandlungsregime enthalten, wenn dieses mit Wirkstoffen der Gruppen A und B allein zusammengesetzt werden kann. |

Quellen: Eigene Darstellung nach World Health Organization (WHO) (2020c), World Health Organization (WHO) (2020a).

In Anlehnung an die Definitionen der WHO können Patienten je nach Behandlungsergebnis verschiedenen Gruppen zugeordnet werden (World Health Organization (WHO), 2020a).

Daten zu Behandlungsergebnissen der MDR-TB in Deutschland

Der Therapieerfolg wird maßgeblich vom Vorliegen einer Erregerresistenz beeinflusst. Bei Patienten, die mit einem multiresistenten Erreger infiziert waren, wurde ein deutlich niedriger Behandlungserfolg (Behandlungserfolg 55-56 %) verzeichnet als bei Patienten mit einer medikamentensensiblen TB (Behandlungserfolg 81,2 %) (Robert Koch-Institut, 2020).

Charakterisierung der Zielpopulation

Delamanid ist zur Behandlung von Patienten im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) zugelassen, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann. Von einer Multiresistenz wird gesprochen, wenn *in vitro* mindestens eine Resistenz von *M. tuberculosis* gegenüber Isoniazid und Rifampicin, den beiden wirksamsten Antituberkulotika, bewiesen werden kann (Herold, 2021, Schaberg et al., 2017, World Health Organization (WHO), 2020b, World Health Organization (WHO), 2020c).

Delamanid ist zur Behandlung von multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) in Kombination mit Gruppe A oder B Medikamenten der Nicht-Standardtherapie nach WHO-Richtlinien bei erwachsenen Patienten zugelassen. Kommt es unter Therapie mit Standardmedikamenten zu einem Therapieversagen, d. h. unter Einsatz von Medikamenten der Standardtherapie kann kein Therapieerfolg erzielt werden, liegt eine Medikamentenresistenz vor. Diese ist bestätigt, wenn *in vitro* auf einem mit einem oder mehreren Anti-TB-Medikament(en) versetzten Medium ein Wachstum von *M. tuberculosis* stattfindet. Von einer Multiresistenz wird gesprochen, wenn *in vitro* mindestens eine Resistenz von *M. tuberculosis* gegenüber Rifampicin oder Isoniazid und Rifampicin, den beiden potentesten Antituberkulotika, nachgewiesen werden kann (Herold, 2021, Schaberg et al., 2017, World Health Organization (WHO), 2020b, World Health Organization (WHO), 2020c).

Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle an multiresistenter Lungentuberkulose erkrankten erwachsenen Patienten, bei denen eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.

Diese Zielpopulation wird auch in der doppelblinden, placebo-kontrollierten Zulassungsstudie (Trial 242-07-204) abgebildet, bei der es sich um die bisher größte kontrollierte Studie handelt, die zur MDR-TB durchgeführt wurde (Otsuka Pharmaceuticals, 2011). In die Studie wurden Patienten mit einer Sputumkultur-positiven multiresistenter Lungentuberkulose eingeschlossen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Unter allen weltweit gemeldeten Fällen von Patienten mit Lungentuberkulose im Jahr 2019 stellt die multiresistente Tuberkulose (MDR-TB) mit ca. 500.000 Fällen eine wachsende Epidemie und eine potenzielle Bedrohung der globalen Gesundheit dar (World Health

Organization (WHO), 2021a). Aufgrund des geringen Behandlungserfolgs in der Therapie der MDR-TB werden dringend neue Arzneimittel, die die bestehende Therapie ergänzen, benötigt.

In Europa sind die Tuberkulose-Fälle seit 2010 rückläufig. Bei der Medikamenten-sensiblen TB kann mittels angemessener Therapie in über 76,5 % der Krankheitsfälle eine Heilung erreicht werden und die Mortalitätsrate liegt bei weniger 2,2 je 100.000 Einwohner (World Health Organization (WHO), 2021b). Es ist außerdem zu erwähnen, dass nur 14 Länder in Europa eine Erfolgsquote von 85 % erreichen. Im Gegensatz dazu wird bei der MDR-TB nur in 58,6 % der behandelten Patienten ein Therapieerfolg erzielt, während bei 15,7 % der Patienten die Erkrankung zum Tod führt (World Health Organization (WHO), 2021b).

Ziel ist es, die Heilungsraten zu steigern, die Mortalitätsraten zu senken und den betroffenen Patienten eine Therapie mit weniger Nebenwirkungen und kürzerer Dauer bieten zu können. Ein kürzeres Behandlungsregime ist durch neue Untersuchungsansätze und neue Medikamente bzw. Kombinationen von Medikamenten möglich.

Deltyba® (Delamanid) wurde erstmalig am 28.04.2014 für Erwachsene durch die EMA zugelassen (European Medicines Agency, 2021). Hervorzuheben ist, dass es keine Kreuzresistenz mit anderen Antituberkulosemedikamenten aufweist (Matsumoto et al., 2006). Im Gegensatz zu anderen Medikamenten ist Delamanid sowohl im aeroben als auch im anaeroben Medium wirksam und besitzt eine potente Wirkung gegen intrazelluläre und inaktive Mykobakterien (Otsuka Pharmaceuticals, 2012). Der Beitrag des Wirkstoffes Delamanid in dieser Kombinationsbehandlung besteht in der bakteriziden Wirkweise durch Hemmung der Produktion von Mykolsäure, welche einen essenziellen Bestandteil der Zellwand des *Mycobacterium tuberculosis* darstellt. Wie Bhatt et al. (2007) und Takayama et al. (2005) postulieren, wird durch Delamanid die Methoxy- und Keto-Mykolsäure-Biosynthese gehemmt und somit der Zellwandaufbau der Tuberkulosebakterien gestört. Delamanid leistet somit einen individuellen Beitrag in dem Portfolio unterschiedlicher Wirkweisen bei der Bekämpfung der Tuberkuloseerreger im Rahmen einer Kombinationstherapie. Diese Eigenschaften machen Delamanid zu einem effektiven und gut einsetzbaren Medikament in der Therapie der MDR-TB. Delamanid wird als 100 mg-Dosierung zweimal täglich über 24 Wochen lang oral eingenommen (European Medicines Agency, 2021). Die orale Bioverfügbarkeit von Delamanid nimmt, im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen, um das ca. 2,7-fache zu, wenn es mit einer Standard-Mahlzeit eingenommen wird. Deshalb wird die Einnahme von Delamanid mit Nahrung empfohlen. Delamanid bindet dabei bis zu $\geq 99,5\%$ an Plasmaproteine, vor allem (etwa 95 %) an Albumine (Schaberg et al., 2017, European Medicines Agency, 2021).

Für erwachsene Patienten, die an pulmonaler MDR-TB leiden, kann durch die Gabe von Delamanid die Aussichtschanse auf Heilung verbessert und die Mortalitätsrate gesenkt werden. Außerdem kann durch die unter Verwendung von Delamanid erzielte frühe Sputumkultur-Konversion das Risiko einer weiteren Übertragung der Mykobakterien effektiv reduziert und Neuerkrankungen vermieden werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass Patienten, die nicht mehr infektiös sind, nicht mehr isoliert werden müssen und wieder aus den Krankenhäusern entlassen werden können, was dem Gesundheitssystem Kosten sparen könnte.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz und Inzidenz der MDR-TB in Deutschland

Spezifische Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz der MDR-TB in Deutschland liegen nicht vor. Allerdings werden Angaben zum Anteil der MDR-TB an allen Tuberkulose-Fällen gemacht, die zur Berechnung der MDR-TB-Fälle in Deutschland herangezogen werden können. Im Jahr 2019 wurden insgesamt 4.791 Tuberkulosen (Vorjahr: 5.492) an das RKI gemeldet, dies entspricht einer Inzidenz von 5,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (Vorjahr: 6,6). Damit setzt sich ein Rückgang von Tuberkulose-Fällen in Deutschland seit 2017 weiter fort (Robert Koch-Institut, 2020). Unter allen gemeldeten Fällen war die Lunge mit einem Anteil von 72,2 % (3.435 Fälle) das am häufigsten betroffene Organ. Dabei trat die offene Form der pulmonalen TB mit einer Inzidenz von 3,4 pro 100.000 Einwohner (2.832 Erkrankungen) deutlich häufiger auf als die geschlossene Form mit einer Inzidenz von 0,7 (603 Erkrankungen). Die Eckdaten zur TB in Deutschland für das Jahr 2019 werden in Tabelle 3-4 zusammengefasst dargestellt. Neben der Inzidenz ist die Prävalenz aus epidemiologischer Sicht eine Kennzahl für die Krankheitshäufigkeit. Diese Kenngröße setzt Menschen mit einer bestimmten Krankheit zu einem bestimmten Zeitpunkt ins Verhältnis zu einer bestimmten Gruppe von Menschen (Population) definierter Größe. In Anbetracht der langen Krankheitsdauer der Tuberkulose, der Komplexität der Modellierung (Prävalenz) und der Ungenauigkeit durch relativ geringe Fallzahlen, ist eine Erhebung für einzelne Länder nicht angebracht. Aus vorgenannten Gründen gibt es keine Prävalenzerhebungen für Tuberkulose in Deutschland und es wird davon abgesehen, eine eigene Berechnung der Prävalenz vorzunehmen. Parallel dazu kann man die Zielpopulation für Delamanid durch die Inzidenz ableiten.

Tabelle 3-4: Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für 2019

| | Anzahl | Anteil (%) | Inzidenz |
|---|--------|------------|----------|
| Tuberkulose-Erkrankungen im Jahr 2019 | 4.791 | | 5,8 |
| Darunter Todesfälle | 129 | | 0,2 |
| Demografische Verteilung nach Geschlecht (N=4.782) | | | |
| Männlich | 3.117 | 65,2 % | 7,6 |
| Weiblich | 1.665 | 34,8 % | 4,0 |
| Demografische Verteilung nach Alter (N=4.790) | | | |
| Erwachsene | 4.594 | 95,9 % | 6,4 |
| Kinder unter 15 Jahren | 196 | 4,1 % | 1,7 |
| Todesfälle nach Geschlecht (N=129) | | | |
| Männlich | 82 | 63,6 % | 0,2 |
| Weiblich | 47 | 36,4 % | 0,1 |
| Todesfälle nach Alter (N=129) | | | |
| Erwachsene | 129 | 100 % | 0,2 |
| Kinder unter 15 Jahre | 0 | 0 % | 0,0 |
| Staatsangehörigkeit (N=4.597) | | | |
| In Deutschland geboren | 1.514 | 32,9 % | 2,1 |
| Im Ausland geboren | 3.083 | 67,1 % | 30,6 |
| Geburtsland (N=4.670) | | | |
| In Deutschland geboren | 1.308 | 28,0 % | - |
| Im Ausland geboren | 3.362 | 72,0 % | - |
| Betroffene Organsysteme (N=4.756) | | | |
| Pulmonale TB | 3.435 | 72,2 % | 4,1 |
| Extrapulmonale TB | 1.321 | 27,8 % | 1,6 |
| Pulmonale Tuberkulose (N=3.435) | | | |
| Offene Form | 2.832 | 82,4 % | 3,4 |
| Darunter mikroskopisch positiv | 1.636 | 47,6 % | 2,0 |
| Geschlossene Form | 603 | 17,6 % | 0,7 |

| | Anzahl | Anteil (%) | Inzidenz |
|---|--------|------------|----------|
| Vorgeschichte/Vorerkrankung (N=3.500) | | | |
| Mit Vorerkrankung | 382 | 10,9 % | 0,5 |
| Ohne Vorerkrankung (Ersterkrankung) | 3.118 | 89,1 % | 3,8 |
| Vorerkrankte (N=297) | | | |
| Mit Vorbehandlung | 277 | 93,3 % | 0,3 |
| Ohne Vorbehandlung | 20 | 6,7 % | 0,0 |
| Ergebnis der Vorbehandlung (N=175) | | | |
| Komplette Vorbehandlung | 108 | 61,7 % | 0,1 |
| Komplette Vorbehandlung (Versagen oder Abbruch) | 67 | 38,3 % | 0,1 |

Quelle: Eigene Darstellung nach Robert Koch-Institut (2020)

Im Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019 wird der Anteil von MDR-Tuberkulose-Patienten in Bezug auf die gesamten Tuberkulose-Fälle mit 2,6 % (87 Fälle) angegeben. Dieser Wert ist gegenüber dem Vorjahr geringfügig gesunken (2018: 3,0 %; 119 Fälle). Der Anteil an MDR-TB-Erkrankten liegt seit 2013 zwischen 2,6 % und 3,3 % (Robert Koch-Institut, 2020).

Auftreten von Multiresistenz in Abhängigkeit des Geburtslandes

Bei Erkrankten, die im Ausland geboren sind, kommt es signifikant häufiger zum Auftreten einer MDR-TB. Der Anteil multiresistenter Stämme bei Patienten, die im Ausland geboren sind, lag mit 3,3 % (79 Fälle) gut 4-mal so hoch wie der entsprechende Anteil bei in Deutschland geborenen Patienten (0,8 %; 7 Fälle; $p < 0,001$) (Robert Koch-Institut, 2020).

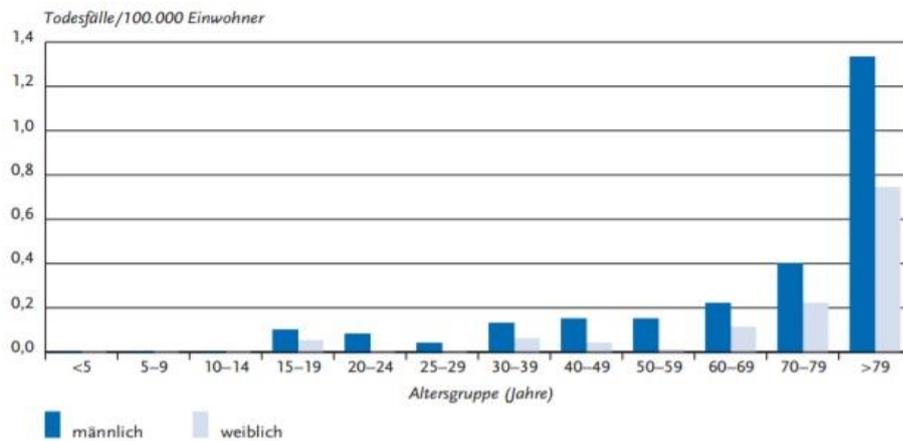
Diese Unterschiede, die bereits in den vergangenen Jahren beobachtet werden konnten, haben sich verringert. Während sich der Anteil der MDR-TB bei in Deutschland geborenen Patienten 2018 verringerte sich von 0,9 % (9 Fälle) auf 0,8 % (7 Fälle), zwar verringerte, aber tendenziell auf demselben Niveau blieb. Dagegen sank der Anteil an Patienten mit MDR-TB aus den neuen Unabhängigen Staaten der ehemaligen Sowjetunion (NUS) zum zweiten Mal in Folge geringfügig von 20,5 % im Jahr 2018 auf 20,2 % (von 45 auf 44 Fälle). Es ist zu beobachten, dass der Anteil an Patienten, die aus einem anderen, nicht-deutschen Land stammen, von 2,4 % (65 Fälle) auf 1,6 % (35 Fälle) gesunken ist (Robert Koch-Institut, 2020).

Mortalität

Für die MDR-TB ist es aufgrund der geringen Todesfallzahlen sinnvoll, die Letalität statt die Mortalität zu betrachten und davon abzusehen, eine weitere Spezifizierung nach Alter und Geschlecht vorzunehmen. Von 86 MDR-TB-Patienten mit Angaben zum Behandlungsergebnis waren zwei Patienten verstorben, so dass sich hieraus eine Letalität von 2,3 % ergibt. Jedoch ist bei den kleinen MDR-TB-Fallzahlen anzumerken, dass geringfügige Änderungen zu großen prozentuale Schwankungen führen können (Robert Koch-Institut, 2020).

Es liegen Zahlen vom RKI für Tuberkulose-Todesfälle mit Spezifizierung nach Alter und Geschlecht vor. Die Abbildung 3-1 zeigt zum einen, dass die Mortalität bei Männern höher ist als bei Frauen (0,2; 0,1) und zum anderen, dass über die Hälfte (58,1 %) der Verstorbenen älter als 70 Jahre sind.

Abbildung 3-1: Mortalität der Tuberkulose nach Altersgruppen und Geschlecht (N= 129)



Quelle: Robert Koch-Institut (2020)

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Nach Analyse demografischer Daten konnten bei Männern signifikant mehr Fälle von Lungentuberkulosen verzeichnet werden als bei Frauen (75,3 % vs. 66,5 %, $p < 0,001$) (Robert Koch-Institut, 2020). Die Inzidenz der pulmonalen TB lag somit bei Männern im Vergleich zum weiblichen Geschlecht mehr als doppelt so hoch (5,7 vs. 2,6; siehe Tabelle 3-5). Die geschlechtsspezifischen Erkrankungsraten werden nach Altersgruppen getrennt in Abbildung 3-2 dargestellt. Abbildung 3-3 zeigt eine Übersicht der Inzidenz (pro 100.000 Einwohner) der pulmonalen Tuberkulose und Abbildung 3-4 die der extrapulmonalen Tuberkulose, getrennt nach Altersgruppe und Geschlecht. Zu alters-, geschlechts- sowie sondergruppenspezifischen Unterschieden liegen keine Daten zur Verteilung der MDR-TB vor, weshalb hier auf Daten zur Tuberkulose allgemein zurückgegriffen wird.

Tabelle 3-5: Prozentualer Anteil und Inzidenz der pulmonalen Tuberkulose mit und ohne bakteriologischen Nachweis im Sputum und anderen respiratorischen Materialien nach Geschlecht

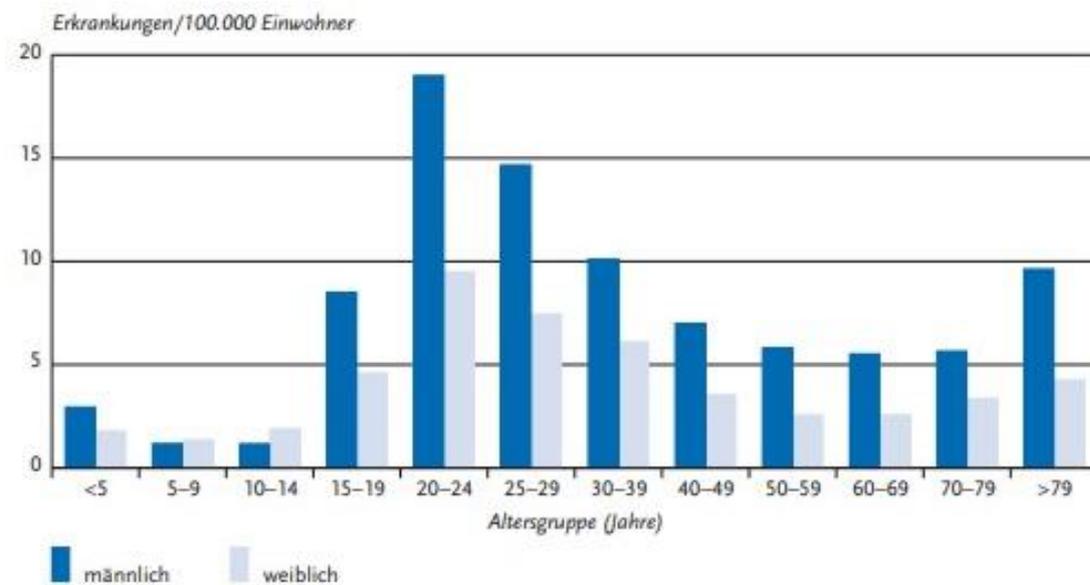
| Pulmonal offen | Anzahl | Prozent | Inzidenz |
|---|---------------|----------------|-----------------|
| Männlich | 1.924 | 56,0 % | 4,7 |
| Weiblich | 903 | 26,3 % | 2,1 |
| Unbekannt | 5 | 0,1 % | k.A. |
| <i>Gesamt</i> | 2.832 | 82,4 % | 3,4 |
| | | | |
| Davon pulmonal offen mit positiver Mikroskopie | | | |
| Männlich | 1.125 | 32,8 % | 2,7 |
| Weiblich | 508 | 14,8 % | 1,2 |
| Unbekannt | 3 | 0,1 % | k.A. |
| <i>Gesamt</i> | 1.636 | 47,6 % | 2,0 |
| | | | |
| Pulmonal geschlossen | | | |
| Männlich | 403 | 11,7 % | 1,0 |
| Weiblich | 198 | 5,8 % | 0,5 |
| Unbekannt | 2 | 0,1 % | k.A. |
| <i>Gesamt</i> | 603 | 17,6 % | 0,7 |
| | | | |
| Pulmonal gesamt | 3.435 | 100,0 % | 4,1 |

Quelle: Eigene Darstellung nach (Robert Koch-Institut, 2020)

Altersspezifische Unterschiede

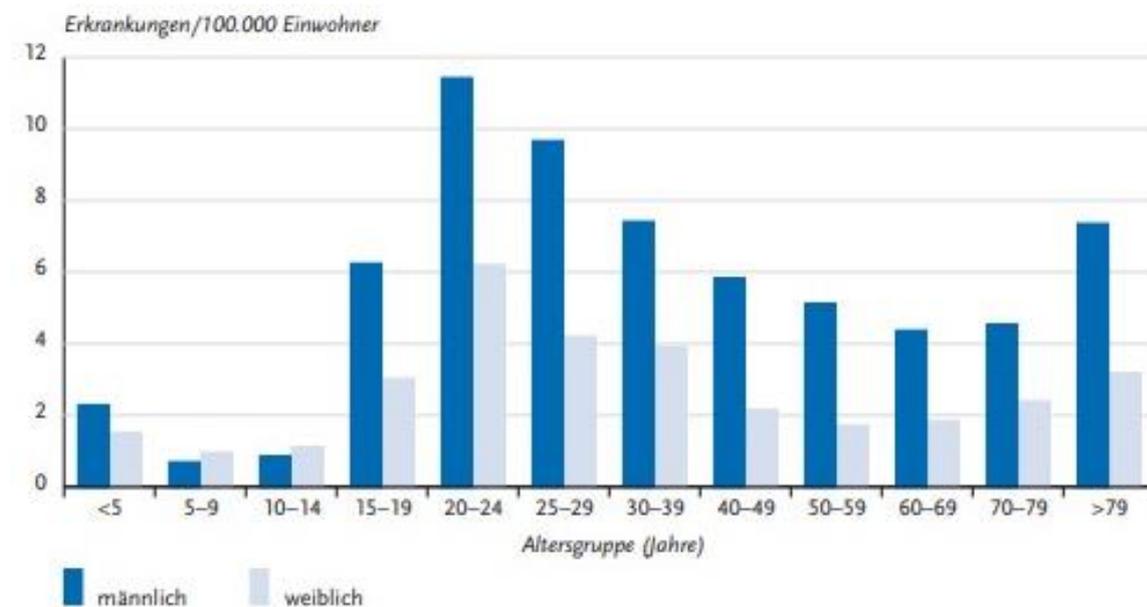
Die höchste Inzidenz der Tuberkulose mit insgesamt 14,5 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner (Männer: 19,0/100.000; Frauen: 9,5/100.000) fand sich in der Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen. Des Weiteren ist eine Häufung von TB-Neuerkrankungen im jüngeren Erwachsenenalter zwischen 25 und 29 Jahren zu verzeichnen. Abbildung 3-5 zeigt jegliche Resistenzen und Multiresistenzen in Deutschland von 2001 bis 2019.

Abbildung 3-2: Tuberkulose-Inzidenz pro 100.000 Einwohner nach Altersgruppe und Geschlecht (N = 4.781)



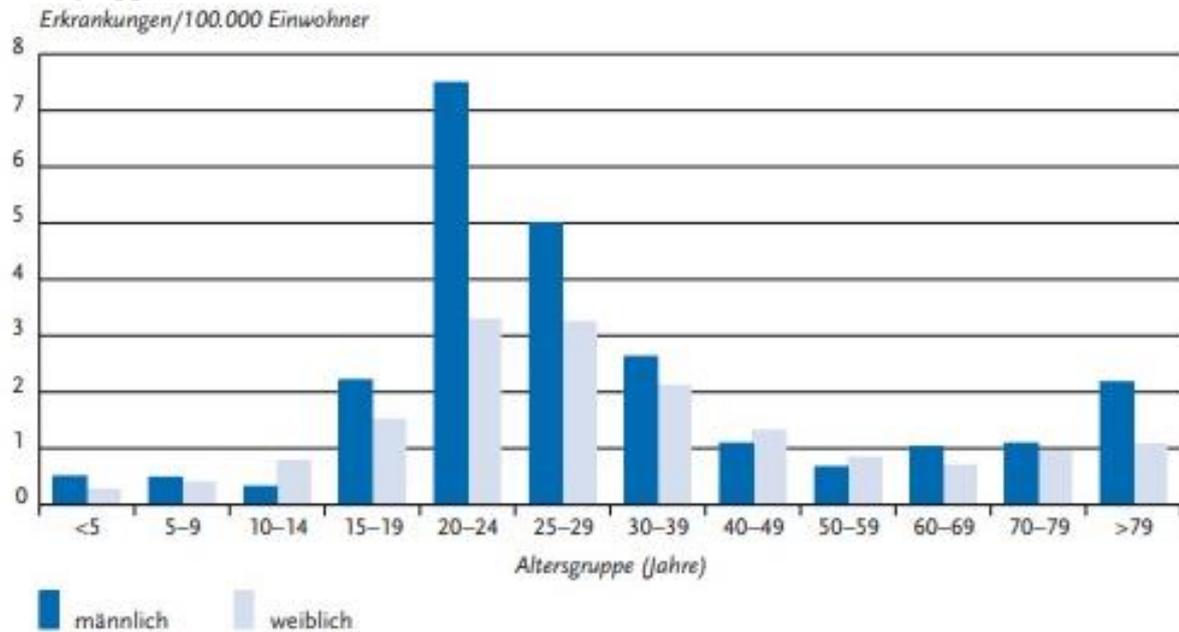
Quelle: (Robert Koch-Institut, 2020)

Abbildung 3-3: Inzidenz (pro 100.000 Einwohner) der pulmonalen Tuberkulose nach Altersgruppe und Geschlecht (N = 3.427)



Quelle: (Robert Koch-Institut, 2020)

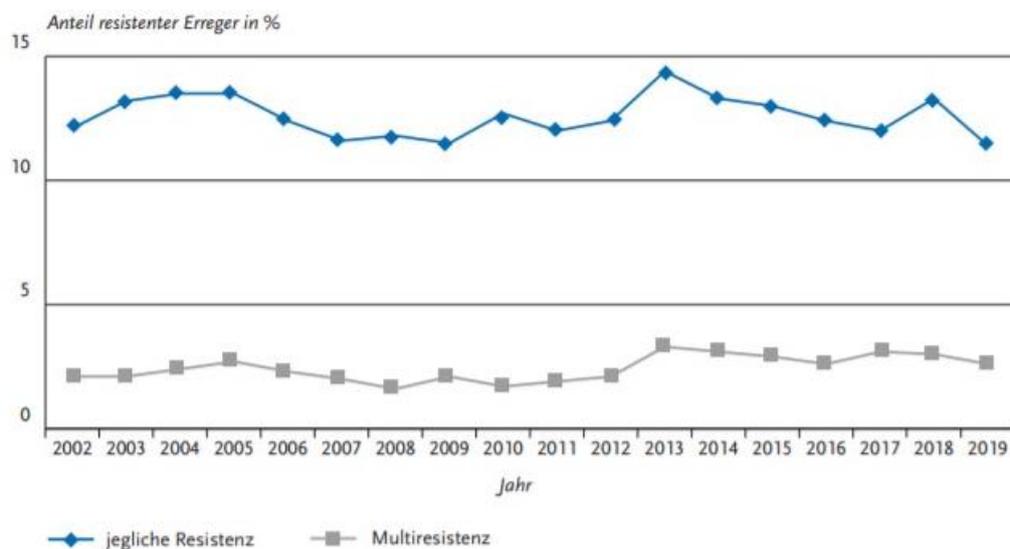
Abbildung 3-4: Inzidenz (pro 100.000 Einwohner) der extrapulmonalen Tuberkulose nach Altersgruppe und Geschlecht (N = 1.319)



Quelle: (Robert Koch-Institut, 2020)

Der größte Anteil an MDR-TB-Patienten lag 2013 bei 3,3 %, seitdem hat sich der Anteil bei 3 % eingependelt. 2019 lag der Anteil an MDR-TB-Erkrankten bei 2,6 % oder 87 Patienten.

Abbildung 3-5: Prozentualer Anteil an jeglichen Resistenzen und Multiresistenzen in Deutschland von 2002 bis 2019



Quelle: Robert Koch-Institut (2020)

Sondergruppenspezifische Unterschiede*HIV-Infizierte*

Als eine entscheidende opportunistische Erkrankung tritt die TB-Infektion gehäuft zusammen mit einer HIV-Infektion auf (Herold, 2021). Für Deutschland existieren keine zuverlässigen Daten zur Koinfektionsrate von Tuberkulose und HIV, da die HIV-Infektion anonym gemeldet wird. Nach Schätzungen der WHO besteht eine Koinfektionsrate von ca. 3,9 %, wobei nicht bekannt ist, bei wie vielen Infektionen hiervon es sich um eine MDR-TB handelt (World Health Organization (WHO), 2020b, World Health Organization (WHO), 2020c).

Anzahl der Patienten mit MDR-TB in Deutschland

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland

| Population | Anzahl Patienten | Quelle |
|--|----------------------------------|--|
| Bevölkerung Deutschland insgesamt (Stand 31.12.2019) | 83.155.031 | (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021) |
| Inzidenz von 5,8 | 4.791* | (Robert Koch-Institut, 2020) |
| Davon auf Rifampicin-Resistenz getestet und positiv (+) getestet in 2019 | 3.303 (+) von 3.555 (insgesamt)* | (Robert Koch-Institut, 2020) |
| MDR-TB-Fälle (2,6 %)* | 87* | (Robert Koch-Institut, 2020) |

*Keine Berechnung zur Resistenz vorgenommen, Zahlen sind vom Robert Koch-Institut übernommen worden.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Berechnung der Prävalenz für die Tuberkulose oder MDR-Tuberkulose ist für Deutschland aus vorgenannten Gründen nicht möglich, weshalb die Inzidenz als epidemiologischer Indikator Verwendung findet. Die Inzidenz ist jedoch mit großen Unsicherheiten verbunden. Bevor die wesentlichen Änderungen der Inzidenz der nächsten 5 Jahre tabellarisch beschrieben werden, steht die Inzidenzentwicklung und die Entwicklung der MDR-TB-Fälle für die Jahre 2002 bis 2019 bzw. 2010 bis 2019 im Vordergrund.

Ziele für Deutschland

Für Niedriginzidenzgebiete, d. h. Länder mit einer Tuberkulose-Inzidenz von < 20/100.000 Personen, zu denen Deutschland zählt, wird erwartet, eine Inzidenz von unter 1 pro 100.000 Einwohner bis 2035 zu erreichen. Bis ins Jahr 2050 soll die Tuberkulose in Niedriginzidenzländern eliminiert sein. Damit Deutschland das Ziel erreicht, müssten die Fallzahlen jährlich

um mindestens 10 % sinken (World Health Organization (WHO), 2018, Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES), 2016).

Entwicklung der Tuberkulose-Inzidenz in Deutschland von 2002 - 2019

Die Abbildung 3-6 stellt die Entwicklung der TB-Inzidenz im Zeitverlauf sowie die prozentualen Veränderungen im Vergleich zum Vorjahr anschaulich dar. Es ist zu sehen, dass die Tuberkulose-Inzidenz von 2002 bis 2008 stark gesunken und ab 2009 bis 2012 nur noch moderat gesunken ist. Von 2013 bis 2016 ist die Inzidenz wieder angestiegen, wobei 2015 eine sprunghafte Änderung von +27,4 % (Inzidenz 5,6 auf 7,1), möglicherweise bedingt durch die Flüchtlingskrise, mit sich brachte. Seit 2017 sinkt die Inzidenz seit 2012 erstmals wieder. Im Jahr 2019 hat sich die Inzidenz gegenüber dem Vorjahr um 12,8 % reduziert, so stark wie noch nie, ein Trend ist nicht zu erkennen.

Abbildung 3-6: Zeitlicher Verlauf der Tuberkulose-Inzidenz von 2002-2019



Quelle: Robert Koch-Institut (2020)

Änderung der MDR-Tuberkulose

Die Epidemiologie der MDR-TB lässt darauf schließen, dass das Auftreten von MDR-TB-Fällen in Deutschland vornehmlich durch schwer prognostizierbare Faktoren beeinflusst wird. Weltweit sind steigende Fallzahlen der MDR-TB zu beobachten. In Abhängigkeit zukünftiger politischer Entwicklungen, insbesondere in MDR-TB-Hochinzidenzländern, und nachfolgend einsetzender Migrationsbewegungen, aber auch durch zunehmende internationale Mobilität (bspw. Reiseaktivitäten), muss vermutet werden, dass in den nächsten Jahren mehr infizierte Personen nach Deutschland einreisen werden (Lange et al., 2006). Jedoch könnten die Corona-Schutzmaßnahmen dazu beitragen, dass die MDR-Tuberkulose-Inzidenz kurz bis mittelfristig sinkt, da ein Mund- und Nasenschutz sowie Einreisestopps etc. auch gegen die Verbreitung des Tuberkulose-Bakteriums beitragen. Summa summarum steigt die Inzidenz tendenziell an, ein

Rückgang ist, zumindest mittel- bis langfristig, eher unwahrscheinlich (Robert Koch-Institut, 2021, Lange et al., 2006).

Tabelle 3-7 Prozentualer und absoluter Anteil an MDR-Tuberkulosefällen von 2010 bis 2019

| Jahr | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Anzahl | 50 | 56 | 62 | 104 | 96 | 116 | 107 | 121 | 119 | 87 |
| Prozentual | 1,7 | 1,9 | 2,1 | 3,3 | 3,1 | 2,9 | 2,6 | 3,1 | 3 | 2,6 |

Quelle: Eigene Darstellung nach Robert Koch-Institut (2020)

Für das Jahr 2019 beträgt der Anteil an MDR-TB-Fällen 2,6 % und ist im Vergleich zu den Vorjahren seit 2013 gesunken. Jedoch ist hier anzumerken, dass die prozentuale Veränderung seit 2010 steigt, da sie abhängig von der Tuberkulose-Inzidenz ist. Im Jahr 2013 hat Deutschland den größten Anteil an MDR-TB mit 3,3 % verzeichnet. Insgesamt liegt die durchschnittliche Fallzahl an MDR-TB bei ca. 2,9 % in den Jahren 2013 bis 2019 (Tabelle 3-7).

Für die erwartete Änderung hinsichtlich der MDR-TB-Inzidenz in den nächsten 5 Jahren, wurde auf die Daten des RKI (2020) zurückgegriffen, um auf dieser Basis eine Schätzung abzugeben. Wie schon erwähnt, ist die Schätzung mit einer großen Unsicherheit verbunden. Wie in Tabelle 3-7 dargestellt, wurden für die Berechnung die Fallzahlen aus den Jahren 2010 bis 2019 verwendet und analysiert. Auf Basis der vorgenannten Inzidenz wurde eine jährliche Wachstumsrate von 6,34 % berechnet, unter der Prämisse, dass die Wachstumsrate konstant bleibt.

Für die Berechnung wurde folgende Wachstumsformel verwendet: $(t_0, t) = \left(\frac{A(t)}{A(t_0)} \right)^{\frac{1}{n}} - 1$

- $N = t - t_0$ steht für den dargestellten Zeitabschnitt von t_0 bis t
- $A(t)$ stellt die absolute Fallzahl zum definierten Zeitpunkt dar

Folgende Ergebnisse sind durch das Einsetzen und Berechnen der Inzidenzen und Zeiteinheit zu berichten und sind in Tabelle 3-8 dargestellt.

$$(t_0, t) = \left(\frac{87}{50} \right)^{\frac{1}{2019-2010}} - 1 = 0,0634 * 100 = 6,34 \%$$

Tabelle 3-8 MDR-TB-Inzidenz in den nächsten 5 Jahren (Schätzung)

| Jahr | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Anzahl | 87 | 92 | 98 | 104 | 111 | 118 | 126 | 134 |

Quelle: Eigene Darstellung und eigene Berechnung

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive An- gabe der Unsicherheit) |
|---|--|--|
| Delamanid | 69 (64 - 76) | 61 (56 - 67) |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Datengrundlage zur Berechnung der Zielpopulation kann in Tabelle 3-8 eingesehen werden (Zahlen 2021). Von den prognostizierten 98 Fällen in Deutschland müssen Patienten unter 18 Jahren (2,3 % = 2 Fälle) sowie die extrapulmonale MDR-TB (27,8 % = 27 Fälle) durch die gegebene Kontraindikation herausgerechnet werden (Anteile aus dem Jahr 2019). Für die Berechnung der Unsicherheiten in der Zielpopulation wurde die jeweils niedrigste sowie höchste Anzahl an Fällen aus den Jahren 2012 bis 2019 extrahiert und als Spanne genutzt:

- Kinder mit MDR-TB: 0 % bis 6,8 %
- Extrapulmonale TB: 22,7 % bis 27,8 %

Innerhalb der deutschen Bevölkerung sind 73.274.131 (Jahresdurchschnitt im Jahr 2020) aller Personen gesetzlich krankenversichert (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2020), d.

h. auf die Gesamtpopulation berechnet sind ca. 88 % der Bevölkerung in Deutschland GKV-versichert (Jahr 2021).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|---|--------------------------|---------------------------------|
| Delamanid | Zur 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. | nicht quantifizierbar | 61 (56 - 67) |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Spezifische Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz der MDR-TB in Deutschland liegen nicht vor. Neben der Inzidenz ist die Prävalenz aus epidemiologischer Sicht eine Kennzahl für die Krankheitshäufigkeit. Diese Kenngröße setzt Menschen mit einer bestimmten Krankheit zu einem bestimmten Zeitpunkt ins Verhältnis zu einer bestimmten Gruppe von Menschen (Population) definierter Größe. In Anbetracht der langen Krankheitsdauer der Tuberkulose, der Komplexität der Modellierung (Prävalenz) und der Ungenauigkeit durch relativ geringe Fallzahlen, ist eine Erhebung für einzelne Länder nicht angebracht. Aus vorgenannten Gründen gibt es keine Prävalenzerhebungen für Tuberkulose in Deutschland und es wird davon abgesehen, eine eigene Berechnung der Prävalenz vorzunehmen. Parallel dazu kann man die Zielpopulation für Delamanid durch die Inzidenz ableiten. Für die Berechnung kam die Wachstumsformel zum Einsatz, die MDR-Fallzahl für 2021 wurde aus der Tabelle 3-8 entnommen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurde für diesen Abschnitt keine systematische Literatursuche durchgeführt.

Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Grundlage für die im Abschnitt 1 erforderlichen Daten und Angaben sind Informationen auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de), des IQWiG (www.iqwig.de), des Deutschen Zentralkomitees (<http://www.pneumologie.de/dzk/>), des RKIs (www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Tuberkulose.html) sowie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (www.who.int/topics/tuberculosis/en/). Außerdem wurden auch fachspezifische Lehrbücher als Grundlage hinzugezogen.

Des Weiteren wurden eine Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zur MDR-TB liefern, in Leitliniendatenbanken und auf den Internetseiten von Leitlinienanbietern durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AVSAR, K. 2021. Tuberkulose-Wann daran denken, wie diagnostizieren? *CME*, 18, 9-19.
2. BARBEN, J., HAMMER, J. & ZELLWEGER, J.-P. Diagnostik und Therapie der Tuberkulose beim Kind. *Swiss Medical Forum*, 2009. EMH Media, 543-547.
3. BHATT, A., MOLLE, V., BESRA, G. S., JACOBS, W. R., JR. & KREMER, L. 2007. The Mycobacterium tuberculosis FAS-II condensing enzymes: their role in mycolic acid biosynthesis, acid-fastness, pathogenesis and in future drug development. *Mol Microbiol*, 64, 1442-54.
4. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). 2020. *Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020*. [Online]. Available: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis_tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf [Accessed 29.10.2021].
5. CASTELL, S., BAUER, T., DIEL, R., HEDRICH, A., MAGDORF, K., RUSCHGERDES, S., SCHABERG, T., LODDENKEMPER, R. & WORLD HEALTH, O. 2012. [International Standards of Tuberculosis Care (ISTC)--comments from the German point of view]. *Pneumologie*, 66, 240-9.
6. DEUTSCHES ZENTRALKOMITEE ZUR BEKÄMPFUNG DER TUBERKULOSE. 2014. *Was man über Tuberkulose wissen sollte. Eine Informationsschrift für Patienten und ihre Angehörigen. 7. ergänzte Auflage* [Online]. Available: https://dzk-tuberkulose.de/wp-content/uploads/2017/05/TBC-Infoschrift_Nr7_A5-final.pdf [Accessed 29.10.2021].
7. DIEL, R., LOYTVED, G., NIENHAUS, A., CASTELL, S., DETJEN, A., GEERDES-FENGE, H., HAAS, W., HAUER, B., KONIGSTEIN, B., MAFFEI, D., MAGDORF, K., PRIWITZER, M., ZELLWEGER, J. P. & LODDENKEMPER, R. 2011. [New recommendations for contact tracing in tuberculosis. German Central Committee against Tuberculosis]. *Pneumologie*, 65, 359-78.
8. EISENHUBER, E., MOSTBECK, G., BANKIER, A., STADLER, A. & RUMETSHOFER, R. 2007. [Radiologic diagnosis of lung tuberculosis]. *Radiologe*, 47, 393-400.
9. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2021. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 16.9.2021 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2014)2916(final) erteilten bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Deltyba - Delamanid“* [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152812/dec_152812_de.pdf [Accessed 29.10.2021].
10. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2017. 20 July 2017. *EMA/CHMP/EWP/14377/2008 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to address the clinical development of new agents to treat pulmonary disease due to Mycobacterium tuberculosis* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/addendum->

- [guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-address_en.pdf](#) [Accessed 29.10.2021].
11. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2021. ANHANG I. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152812/anx_152812_de.pdf [Accessed 29.10.2021].
 12. HAUER, B., LODDENKEMPER, R., DETJEN, A., FORSSBOHM, M., HAAS, W., LOYTVED, G., MAGDORF, K., MAUCH, H., NIENHAUS, A., RIEDER, H. L., SAGEBIEL, D. & SCHABERG, T. 2006. [Interferon-gamma assays -- description and assessment of a new tool in the diagnosis of tuberculosis]. *Pneumologie*, 60, 29-44.
 13. HEROLD, G. 2021. III. Pneumologie. Tuberkulose. *Innere Medizin 2021*. De Gruyter.
 14. KARDOS, P., DINH, Q., FUCHS, K., GILLISSEN, A., KLIMEK, L., KOEHLER, M., SITTE, H. & WORTH, H. 2019. *S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten AWMF-Register-Nr.: 020-003* [Online]. Available: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-003l_S2k_Diagnostik-Therapie-erwachsene-Patienten-mit-Husten_2019-12.pdf [Accessed 29.10.2021].
 15. LAIFER, G. & BASSETTI, S. 2007. [Diagnostics for pulmonary tuberculosis in adults]. *Internist (Berl)*, 48, 489-496.
 16. LANGE, C., SCHABERG, T., DIEL, R. & GREINERT, U. 2006. [Current position regarding the diagnosis of tuberculosis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 131, 341-7.
 17. MATSUMOTO, M., HASHIZUME, H., TOMISHIGE, T., KAWASAKI, M., TSUBOUCHI, H., SASAKI, H., SHIMOKAWA, Y. & KOMATSU, M. 2006. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med*, 3, e466.
 18. MAURER, F., BAUER, T., DIEL, R., HÄCKER, B., LANGE, C., NIEMANN, S., OTTO-KNAPP, R. & SCHÖNFELD, N. 2019. Gemeinsame Stellungnahme zur neuen Empfehlung der WHO zur Behandlung der multiresistenten und Rifampicin-resistenten Tuberkulose. *Epid Bull*, 11/12, 101-103.
 19. ÖSTERREICHISCHE AGENTUR FÜR GESUNDHEIT UND ERNÄHRUNGSSICHERHEIT (AGES). 2016. *Nationale Referenzzentrale für Tuberkulose* [Online]. Available: https://www.ages.at/download/0/0/48733282c9afdbe904709bd0d1eb6fc9fb1f0e40/file_admin/AGES2015/Themen/Krankheitserreger_Dateien/Tuberkulose/tuberkulose_report_2016.pdf [Accessed 29.10.2021].
 20. OTSUKA PHARMACEUTICALS 2011. CLINICAL REPORT. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Trial to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Multiple Doses of OPC-67683 in Patients with Pulmonary Sputum Culture-Positive, Multidrug-resistant Tuberculosis. Protocol No. 242-07-204.
 21. OTSUKA PHARMACEUTICALS 2012. CLINICAL STUDY REPORT. Registry for Data Collection to Determine Final Treatment Outcomes of Multidrug Resistant Tuberculosis Patients Previously Enrolled in Otsuka Trials Assessing Treatment with OPC-67683 (Final Report). Protocol No. 242-10-116.
 22. OTTO-KNAPP, R., KNAPPIK, M., HACKER, B., STARZACHER, K., BAUER, T., LANGE, C., MAURER, F. P., SCHABERG, T. & GUNTHER, G. 2020. [The New WHO Guidelines for Rapid Diagnostics and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis Commented for Germany, Austria and Switzerland]. *Pneumologie*, 74, 742-749.

23. ROBERT KOCH-INSTITUT. 2019. *Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2018* [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2018.pdf?__blob=publicationFile [Accessed 29.10.2021 11].
24. ROBERT KOCH-INSTITUT. 2020. *Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019* [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2019.pdf?__blob=publicationFile [Accessed 29.10.2021].
25. ROBERT KOCH-INSTITUT. 2021. *Tuberkulose RKI-Ratgeber* [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html [Accessed 29.10.2021].
26. SCHABERG, T., BAUER, T., BRINKMANN, F., DIEL, R., FEITERNA-SPERLING, C., HAAS, W., HARTMANN, P., HAUER, B., HEYCKENDORF, J., LANGE, C., NIENHAUS, A., OTTO-KNAPP, R., PRIWITZER, M., RICHTER, E., RUMETSHOFER, R., SCHENKEL, K., SCHOCH, O. D., SCHONFELD, N. & STAHLMANN, R. 2017. [Tuberculosis Guideline for Adults - Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie*, 71, 325-397.
27. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2021. *Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Altersgruppen.* [Online]. Available: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/_inhalt.html [Accessed 29.10.2021].
28. TAKAYAMA, K., WANG, C. & BESRA, G. S. 2005. Pathway to synthesis and processing of mycolic acids in Mycobacterium tuberculosis. *Clin Microbiol Rev*, 18, 81-101.
29. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2016. *Automated real-time DNA amplification test for rapid and simultaneous detection of TB and rifampicin resistance. Xpert(R) MTB/RIF Assay* [Online]. Available: https://www.aidstatahub.org/sites/default/files/resource/xpert-mtb-rif-test_0.pdf [Accessed 29.10.2021].
30. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2018. *Global Tuberculosis Report 2018* [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1151091/retrieve> [Accessed 29.10.2021].
31. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2020a. *Definitions and reporting framework for tuberculosis–2013 revision: updated December 2014 and January 2020* [Online]. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1 [Accessed 29.10.2021].
32. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2020b. *Global Tuberculosis Report 2020* [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1312164/retrieve> [Accessed 29.10.2021].
33. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2020c. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment* [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1281012/retrieve> [Accessed 29.10.2021].
34. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2021a. *Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis* [Online].

Available: Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis [Accessed 29.10.2021].

35. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2021b. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019* [Online]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2021.pdf> [Accessed 29.10.2021].
36. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2021c. *WHO announces updated definitions of extensively drug-resistant tuberculosis* [Online]. Available: <https://www.who.int/news/item/27-01-2021-who-announces-updated-definitions-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis> [Accessed 02.11.2021].
37. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2021d. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis. Rapid diagnostics for tuberculosis detection.* [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1354562/retrieve> [Accessed 29.10.2021].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|---|---|--|---|
| Delamanid (Delyba®) | Erwachsene | Gabe 2 x 100 mg täglich, über 24 Wochen | 1 x mit 672 Tabletten à 50 mg | 168 Tage |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p><i>Quelle: (European Medicines Agency, 2021)</i></p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Dosierung

Erwachsene

Die für Erwachsene empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich, 24 Wochen lang.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--|---|------------------|--|
| Delamanid (Delyba®) | Erwachsene | Täglich | 168 Behandlungstage |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p><i>Quelle: (European Medicines Agency, 2021)</i></p> | | | |

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Entfällt.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|--|---|
| Delamanid (Delyba®) | Erwachsene | 168 Behandlungstage (24 Wochen mit täglicher Gabe) | Gabe 2 x 100 mg täglich, über 24 Wochen (168 Tage) | 2 x 100 mg = 200 mg täglich 200 mg x 168 Tage = 33.600 mg Amtliche DDD: 0,2 g |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für den Wirkstoff Delamanid wurden die DDD der amtlichen ATC/DDD Klassifikation 2018 entnommen (World Collaborating Centre for Drug Statistics, 2020).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der

gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|--|---|
| DELTYBA 50 mg (zu bewertendes Arzneimittel) | 48 Filmtabletten PZN: 10 286 888 PpU: 1.460,29 € Apothekenverkaufspreis auf Basis PpU: 1.800,07 € | 1.800,07 € [1,77 _a ; 102,22 _b] |
| a) Gesetzlicher Apothekenabschlag, b) Gesetzlicher Herstellerabschlag. Quelle: Informationsstelle für Arzneispezialitäten – IFA GmbH (2021) | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten sowie gesetzlich vorgeschriebene Rabatte für DELTYBA[®] basieren auf den offiziellen gemeldeten Einträgen in der Lauer-Taxe (Informationsstelle für Arzneispezialitäten – IFA GmbH, 2021).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|---|---|--|---|
| Delamanid (Delyba®) | Erwachsene | keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig | entfällt | entfällt |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Delamanid besteht entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation kein regelhafter Unterschied bei der Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zu in der Leitlinie genannten Basis- und Verlaufsuntersuchungen. Die Leitlinie empfiehlt zum Therapie-Monitoring einer MDR-/XDR-TB unter anderem die monatliche Durchführung eines großen Blutbildes, die Überwachung von Nieren- und Leberwerten, Audiometrie- und Sehtests sowie EKGs. Über diese Empfehlungen hinaus fallen laut Fachinformation keine weiteren Behandlungen für Delamanid und somit auch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|-----------------------------|
| keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig | entfällt |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entfällt.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|---|---|---|
| Delamanid (Delyba®) | Erwachsene | keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig | entfällt |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|--|---|--|--|
| Delamanid (Deltyba®) | Erwachsene | 25.200,98 € | entfällt | entfällt | 25.200,98 € |

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zielpopulation von Delamanid berechnet sich aus den gemeldeten MDR-TB Fällen abzüglich des Anteils an Patienten mit extrapulmonaler TB sowie des Anteils an Patienten, die unter 18 Jahre alt sind. Die Zielpopulation liegt damit bei 57 bis 67 Patienten. Eine Unterteilung in Subgruppen liegt nicht vor.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der im entsprechenden Abschnitt der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Serum-Albumin < 2,8 g/dl (im entsprechenden Abschnitt der Fachinformation bezüglich der Anwendung bei Patienten mit Serum-Albumin \geq 2,8 g/dl)
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke Induktoren von CYP3A4 sind (z. B. Carbamazepin).

Behandlungsabbruch

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung und monatlich während des gesamten Verlaufs der Behandlung mit Delamanid ein EKG durchzuführen. Wenn vor der ersten Dosis von Delamanid oder während der Delamanid-Behandlung eine Verlängerung der QT-Zeit (QTcF) $cF > 500$ ms beobachtet wird, sollte die Behandlung mit Delamanid entweder nicht begonnen oder abgebrochen werden. Des Weiteren werden in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation Wirkstoffe aufgeführt, deren gemeinsame Gabe mit Delamanid nicht empfohlen wird (European Medicines Agency, 2021).

Patientenpräferenz

Patientenpräferenzen wurden in der Studie zu Delamanid nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenüber der maximalen Zielpopulation und den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden geringere Gesamtkosten in der Versorgungsrealität erwartet. Begründet ist dies durch die Limitierung des Versorgungsanteils von Delamanid, bedingt durch die hochgradig patientenindividuelle Therapie auf Grundlage der Resistenztestung.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Der Apothekenverkaufspreis für Delamanid wurde der Lauer-Taxe zum Stichtag 15. September 2021 entnommen (Informationsstelle für Arzneispezialitäten – IFA GmbH, 2021).

Die Angaben zur Behandlungsdauer, Tagesdosis und Packungsgröße inklusive Wirkstoffmenge und zu weiteren notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformation von Delamanid (European Medicines Agency, 2021).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2021. ANHANG I. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152812/anx_152812_de.pdf [Accessed 29.10.2021].
2. INFORMATIONSSTELLE FÜR ARZNEISPEZIALITÄTEN – IFA GMBH 2021. Meldung Apothekenabgabepreis gemäß Lauertaxe - ab dem 15.09.2021 in Lauertaxe verfügbar.
3. WORLD COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS. 2020. ATC / DDD Index [Online]. Available: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J04AK06&showdescription=no [Accessed 29.10.2021].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anwendungsgebiete

Deltyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multi-resistente 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 (siehe Abschnitte der Fachinformation 4.2, 4.4 und 5.1).

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Delamanid sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Erkrankungen mit multiresistentem Mycobacterium tuberculosis eingeleitet und überwacht werden.

Delamanid muss zur Behandlung von multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) immer im Rahmen einer geeigneten Kombinationstherapie (siehe Abschnitte der Fachinformation 4.4 und 5.1) angewendet werden. Die Behandlung mit einer geeigneten Kombinationstherapie sollte nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung mit Delamanid entsprechend der WHO-Richtlinien fortgesetzt werden.

Es wird empfohlen, Delamanid als direkt überwachte Therapie anzuwenden.

Dosierung

Erwachsene

Die für Erwachsene empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich, 24 Wochen lang.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von

- ≥ 30 kg bis < 50 kg: die empfohlene Dosis beträgt 50 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen.
- ≥ 50 kg: die empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen.

Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg lesen Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Delyba 25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Für ältere Patienten liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht für erforderlich gehalten. Es liegen keine Daten über die Anwendung von Delamanid bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor; bei dieser Patientengruppe wird seine Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitte der Fachinformation 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht für erforderlich gehalten. Delamanid wird für Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen (siehe Abschnitte der Fachinformation 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Delyba bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Delamanid sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Serum-Albumin < 2,8 g/dl (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der Anwendung bei Patienten mit Serum-Albumin \geq 2,8 g/dl).
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke Induktoren von CYP3A4 sind (z. B. Carbamazepin).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es liegen keine Daten vor zur Behandlung mit Delamanid über mehr als 24 aufeinanderfolgende Wochen (siehe Abschnitt der Fachinformation 4.2).

Es liegen keine klinischen Daten von Delamanid vor zur Behandlung

- von extrapulmonaler Tuberkulose (z. B. des zentralen Nervensystems, Knochen)
- von Infektionen mit Mykobakterien anderer Arten als aus dem M. tuberculosis-Komplex
- von latenten Infektionen mit M. tuberculosis

Es liegen keine klinischen Daten vor zur Anwendung von Delamanid als Teil einer Kombinationsbehandlung gegen Wirkstoff-empfindliche M. tuberculosis.

Resistenz gegen Delamanid

Um der Entwicklung von Resistenzen gegen Delamanid vorzubeugen, darf Delamanid für die Behandlung von MDR-TB nur in geeigneten Kombinationstherapien nach WHO-Empfehlungen verwendet werden.

QT-Verlängerung

Bei mit Delamanid behandelten Patienten wurde eine Verlängerung der QT-Zeit beobachtet. Diese Verlängerung nimmt in den ersten 6 bis 10 Wochen der Behandlung langsam zu und stabilisiert sich danach. Die QTc-Verlängerung korreliert sehr eng mit dem Delamanid-Hauptmetaboliten DM-6705. Plasmaalbumin und CYP3A4 regulieren die Bildung bzw. den Stoffwechsel von DM-6705 (siehe Besondere Erwägungen unten).

Allgemeine Hinweise

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung und monatlich während des gesamten Verlaufs der Behandlung mit Delamanid ein EKG durchzuführen. Wenn vor der ersten Dosis von Delamanid oder während der Delamanid-Behandlung ein QTcF > 500 msec beobachtet wird, sollte die Behandlung mit Delamanid entweder nicht begonnen oder abgebrochen werden. Wenn die QTc-Dauer bei männlichen/weiblichen Patienten unter der Behandlung mit Delamanid 450/470 msec überschreitet, sollte bei diesen Patienten das EKG häufiger überwacht werden. Es wird auch empfohlen, vor Behandlungsbeginn die Ausgangswerte der Serum-Elektrolyte, z. B. Kalium, zu bestimmen und abnormale Werte gegebenenfalls zu korrigieren.

Besondere Erwägungen

Kardiale Risikofaktoren

Bei Patienten mit folgenden Risikofaktoren sollte keine Behandlung mit Delamanid eingeleitet werden, sofern der potenzielle Nutzen durch Delamanid das mögliche Risiko nicht überwiegt. Bei diesen Patienten sollten über den gesamten Behandlungszeitraum mit Delamanid sehr häufige EKG-Kontrollen durchgeführt werden:

- Bekannte angeborene Verlängerung des QTc-Intervalls oder jeglicher klinischer Umstand, der zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls oder zu einem QTc > 500 msec führt.
- Symptomatische Herzrhythmusstörungen oder klinisch relevante Bradykardie in der Anamnese.
- Jegliche Herzerkrankungen, die für Arrhythmien prädisponieren, wie schwere Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie (einschließlich hypertropher Kardiomyopathie) oder dekompensierte Herzinsuffizienz, die mit einer verminderten linksventrikulären Auswurfraction einhergeht.
- Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie.
- Einnahme von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern. Zu diesen gehören unter anderem:
 - Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Disopyramid, Dofetilid, Ibutilid, Procainamid, Chinidin, Hydrochinidin, Sotalol).
 - Neuroleptika (z. B. Phenothiazine, Sertindol, Sultoprid, Chlorpromazin, Haloperidol, Mesoridazin, Pimozid oder Thioridazin), Antidepressiva.
 - Bestimmte Antibiotika, einschließlich:
 - Makrolide (z. B. Erythromycin, Clarithromycin)
 - Moxifloxacin, Sparfloxacin (siehe Abschnitt der Fachinformation 4.4 bezüglich der Verwendung mit anderen Fluorchinolonen)
 - Bedaquilin
 - Triazol-Antimykotika
 - Pentamidin
 - Saquinavir

- Bestimmte nicht-sedierende Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin).
- Bestimmte Antimalariamittel, bei denen QT-Verlängerungen auftreten können (z. B. Halofantrin, Chinin, Chloroquin, Artesunat/Amodiaquin, Dihydroartemisinin/Piperaquin).
- Cisaprid, Droperidol, Domperidon, Bepridil, Diphephanil, Probucof, Levomethadyl, Methadon, Vinca-Alkaloide, Arsentrioxid.

Hypoalbuminämie

In einer klinischen Studie ging Hypoalbuminämie bei mit Delamanid behandelten Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Verlängerung des QTc-Intervalls einher. Delamanid ist bei Patienten mit Albuminwerten < 2,8 g/dl kontraindiziert (siehe Abschnitt der Fachinformation 4.3). Bei Patienten, die eine Delamanidanwendung bei einem Serumalbumin < 3,4 g/dl beginnen oder bei denen die Serumalbuminwerte während der Behandlung in diesen Bereich abfallen, müssen während des gesamten Behandlungszeitraums mit Delamanid sehr häufige EKG-Kontrollen durchgeführt werden.

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Delamanid mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (Lopinavir/Ritonavir) ging mit einer 30 % höheren Exposition des Metaboliten DM-6705 einher, der mit einer QTc-Verlängerung in Zusammenhang gebracht wird. Wenn also die gleichzeitige Anwendung von Delamanid mit einem starken CYP3A4-Inhibitor für erforderlich erachtet wird, ist es empfehlenswert, während des gesamten Behandlungszeitraums mit Delamanid sehr häufige EKG-Kontrollen durchzuführen.

Die gleichzeitige Anwendung von Delamanid mit Chinolonen

Alle QTcF-Verlängerungen über 60 msec gingen mit der gleichzeitigen Anwendung von Fluorchinolonen einher. Falls die gleichzeitige Gabe als unerlässlich erachtet wird, um eine angemessene Behandlung für MDR-TB zusammenzustellen, ist es empfehlenswert, während des gesamten Behandlungszeitraums mit Delamanid sehr häufige EKG-Kontrollen durchzuführen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Deltyba wird für Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen (siehe Abschnitte der Fachinformation 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Delamanid bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor; bei dieser Patientengruppe wird seine Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitte der Fachinformation 4.2 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Deltyba Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Deltyba

Cytochrom-P450-3A4-Induktoren

Klinische Wechselwirkungsstudien mit Rifampicin an gesunden Probanden zeigen, dass die gleichzeitige Gabe von Delamanid (200 mg täglich) für 15 Tage mit starken Induktoren (Rifampicin 300 mg täglich) von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 die Exposition gegenüber Delamanid um bis zu 45 % reduziert. Mit dem schwachen Induktor Efavirenz (600 mg täglich für 10 Tage) wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit Delamanid (100 mg zweimal täglich) keine klinisch relevante Reduktion der Delamanid-Exposition beobachtet.

Anti-HIV-Arzneimittel

In klinischen Wechselwirkungsstudien an gesunden Probanden wurde Delamanid allein (100 mg zweimal täglich) und mit Tenofoviridisoproxil (245 mg täglich) oder Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg täglich) für 14 Tage und mit Efavirenz für 10 Tage (600 mg täglich) angewendet. Die Delamanid-Exposition blieb unverändert (< 25 % Unterschied) mit den Anti-HIV-Arzneimitteln Tenofoviridisoproxil und Efavirenz, war aber in Kombination mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die Lopinavir/Ritonavir enthielten, leicht erhöht.

Wirkungen von Deltyba auf andere Arzneimittel

In-vitro-Studien zeigten, dass Delamanid die CYP450-Isozyme nicht hemmt.

In-vitro-Studien zeigten, dass Delamanid und seine Metaboliten in 5- bis 20-fach höheren Konzentrationen als die C_{max} im Steady State nachweislich keine Wirkungen auf die Transporter MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 und BSEP haben. Da jedoch die Konzentration im Darm potenziell viel höhere Werte als diese mehrfach höheren Werte der C_{max} erreichen kann, besteht das Potential, dass Delamanid eine Wirkung auf diese Transporter haben könnte.

Anti-Tuberkulose-Arzneimittel

In einer klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie an gesunden Probanden wurde Delamanid allein (200 mg täglich) und mit Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid (300/720/1800 mg täglich) oder Ethambutol (1100 mg täglich) für 15 Tage angewendet. Die Exposition der gleichzeitig angewendeten Anti-TB-Arzneimittel (Rifampicin [R]/Isoniazid [H]/Pyrazinamid [Z]) wurde nicht beeinträchtigt. Die gleichzeitige Anwendung von Delamanid erhöhte die Steady-

State-Plasmakonzentrationen von Ethambutol um ca. 25 %, die klinische Relevanz ist unbekannt.

Anti-HIV-Arzneimittel

In klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien an gesunden Probanden wurde Delamanid allein (100 mg zweimal täglich) und mit Tenofoviridisoproxil (245 mg täglich) oder Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg täglich) für 14 Tage und mit Efavirenz für 10 Tage (600 mg täglich) angewendet. Delamanid in Kombination mit Anti-HIV-Arzneimitteln, Tenofoviridisoproxil, Lopinavir/Ritonavir und Efavirenz zeigte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln.

Arzneimittel, mit dem Potenzial, QTc zu verlängern

Vorsicht ist bei der Anwendung von Delamanid bei Patienten geboten, die bereits Arzneimittel erhalten, die mit QT-Verlängerung (siehe Abschnitt der Fachinformation 4.4) in Zusammenhang gebracht werden. Die gleichzeitige Gabe von Moxifloxacin und Delamanid bei MDR-TB-Patienten wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Moxifloxacin wird bei Patienten, die mit Delamanid behandelt werden, nicht empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Delamanid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt der Fachinformation 5.3).

Die Anwendung von Delyba während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Delamanid / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Delamanid / Metabolite in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, dass Frauen während der Behandlung mit Delyba nicht stillen.

Fertilität

Delyba hatte bei Tieren keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt der Fachinformation 5.3). Es gibt keine Daten zu Auswirkungen von Delamanid auf die Fertilität beim Menschen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist zu erwarten, dass Delyba einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn sie irgendeine Nebenwirkung bemerken, die ihre Fähigkeiten, diese Aktivitäten auszuführen, beeinflussen könnte (z. B. treten Kopfschmerzen und Tremor sehr häufig auf).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Delamanid-Überdosierung beobachtet. Allerdings zeigten weitere klinische Daten, dass bei Patienten, die zweimal täglich 200 mg, d. h. 400 mg Delamanid täglich erhielten, das Sicherheitsprofil mit jenem von Patienten, die die empfohlene Dosis von 100 mg zweimal täglich erhielten, vergleichbar ist. Jedoch wurden einige Nebenwirkungen häufiger beobachtet, und die Häufigkeit von QT-Verlängerungen nahm dosisabhängig zu. Die Behandlung einer Überdosierung sollte sofortige Maßnahmen zur Entfernung von Delamanid aus dem Magen-Darm-Trakt und bei Bedarf unterstützende Maßnahmen umfassen. Häufige EKG-Kontrollen sollten durchgeführt werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt der Fachinformation 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMPs durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge

neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Schulungsmaterialien vor der Markteinführung mit den Mitgliedstaaten abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor der Markteinführung des Produktes das Format und den Inhalt der Schulungsmaterialien in allen Mitgliedsstaaten mit der jeweiligen nationalen Zulassungsbehörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass allen Angehörigen des medizinischen Fachpersonals, die an der Verordnung, Ausgabe, Handhabung oder Verabreichung von Deltyba beteiligt sind, entsprechende Schulungsmaterialien bereitgestellt werden.

1. Das Schulungsmaterial für Angehörige des medizinischen Fachpersonals muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Fachinformation
- Arzneimittelresistenz
- Risiko einer QT-Intervall-Verlängerung
- Anwendung während der Schwangerschaft
- Anwendung während der Stillzeit.

2. Das Schulungsmaterial für Patienten, das über die Angehörigen des medizinischen Fachpersonals bereitgestellt wird, um die Informationen in der Packungsbeilage zu unterstreichen und zu ergänzen. Es muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Anwendung während der Schwangerschaft
- Anwendung während der Stillzeit.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen (Tabelle 3-19):

Tabelle 3-19: Maßnahmen für das Inverkehrbringen des Arzneimittels nach der Zulassung

| Beschreibung | Fällig am |
|---|-----------|
| Um die Anwendung von Delamanid in verschiedenen Kombinationsbehandlungen sowie die Sicherheit weiter zu untersuchen, muss der Inhaber der Zulassung die Ergebnisse der endTB (<i>Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB</i>)-Studie einreichen, eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie an Erwachsenen und Jugendlichen mit multiresistenter Tuberkulose, durchgeführt von Ärzten ohne Grenzen (<i>Médecins Sans Frontières</i>), einschließlich einer zusätzlichen Analyse der Daten mit Schwerpunkt auf der Bewertung von Delamanid auf der Grundlage eines vereinbarten statistischen Analyseplans. | Q1 2023 |

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten, qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung von Delamanid wurden der Fachinformation, dem SmPC von Deltyba® sowie dem Risk Management Plan entnommen (Otsuka Pharmaceuticals, 2021, European Medicines Agency, 2021).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2021. ANHANG I. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152812/anx_152812_de.pdf [Accessed 29.10.2021].
2. OTSUKA PHARMACEUTICALS 2021. EU Risk Management Plan (RMP) for Delamanid.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|-------------------------------------|--|--|
| | Nicht zutreffend | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-19 bei.

Nicht zutreffend

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.