

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bedaquilin (Sirturo[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

*Teil der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit
pulmonaler multiresistenter Tuberkulose*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 31.07.2023

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen..... | 6 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 7 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 7 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 8 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 9 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 9 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 10 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 10 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung..... | 17 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 19 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 25 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 28 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 29 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 | 30 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 33 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer | 33 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 36 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 38 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 39 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 41 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen | 43 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 44 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 | 45 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 46 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation..... | 46 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 58 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 60 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 60 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 66 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 67 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 | 67 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 68 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 | 69 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 3-1: WHO-Gruppierung der Arzneimittel in der MDR-TB-Therapie | 16 |
| Tabelle 3-2: Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2021 | 20 |
| Tabelle 3-3: Inzidenz der Tuberkulose in Deutschland von 2007 bis 2022 | 21 |
| Tabelle 3-4: Inzidenz der multiresistenten Tuberkulose in Deutschland von 2012 bis 2021...23 | 23 |
| Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz der MDR-TB von 2022 bis 2027 | 25 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation..... | 26 |
| Tabelle 3-7: Übersicht zu den Berechnungsschritten zur Ableitung der Zielpopulation..... | 26 |
| Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) | 28 |
| Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 34 |
| Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 36 |
| Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 37 |
| Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 38 |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)..... | 40 |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit..... | 41 |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 41 |
| Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 42 |
| Tabelle 3-17: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Bedaquilin..... | 43 |
| Tabelle 3-18: Empfohlene Dosierung von SIRTURO bei Erwachsenen | 47 |
| Tabelle 3-19: Empfohlene Dosierung von SIRTURO bei Kindern und Jugendlichen (5 Jahre bis unter 18 Jahre)..... | 47 |
| Tabelle 3-20: Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen | 61 |
| Tabelle 3-21: Risikominimierende Maßnahmen / Zusammenfassung | 62 |
| Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 68 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Übersicht über die verschiedenen Resistenzniveaus der Tuberkulose | 13 |
| Abbildung 3-2: Anteil im Ausland geborener Personen unter den übermittelten TB-Erkrankten – Vergleich der Jahre 2002 bis 2021 | 22 |
| Abbildung 3-3: Prozentualer Anteil der MDR-TB nach Geburtsland Deutschland, NUS und andere Länder im zeitlichen Verlauf 2002 bis 2021..... | 23 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AIDS | Acquired Immunodeficiency Syndrome |
| Am | Amikacin |
| AM-NutzenV | Arzneimittelnutzenverordnung |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| ARV | antiretrovirale |
| BDQ | Bedaquilin |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| Cfz | Clofazimin |
| Dlm | Delamanid |
| DoT | (engl. directly observed treatment) |
| DS-TB | Arzneimittelsensitive Tuberkulose (engl. Drug-Sensitive Tuberculosis) |
| E | Ethambutol (internationale Abkürzung) |
| EMB | Ethambutol |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency) |
| EPAR | Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (engl. European Public Assessment Report) |
| EU | Europäische Union |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| HREZ | Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid |
| IGRA | Interferon-Gamma-Release-Assay |
| INH | Isoniazid |
| Ipm-Cln | Imipenem – Cilastin |
| IU | International Unit |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| Lfx | Levofloxacin |

| | |
|------------|--|
| LTBI | Latente tuberkulöse Infektion |
| Lzd | Linezolid |
| MDR-TB | Multiresistente Tuberkulose (engl. Multidrug Resistant Tuberculosis) |
| Mfx | Moxifloxacin |
| Mpm | Meropenem |
| MTB | Mycobakterium Tuberculosis |
| NUS | Neue Unabhängige Staaten der früheren Sowjetunion |
| PAS | Para-Aminosalicylsäure |
| pre-XDR-TB | Prä-extensive resistente Tuberkulose (engl. Pre-extensively Drug Resistant Tuberculosis) |
| PSURs | engl. Periodic Safety Update Reports |
| Pto | Protionamid |
| PZA | Pyrazinamid |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie |
| RKI | Robert Koch Institut |
| RMP | Rifampicin |
| RR-TB | Rifampicin-resistente Tuberkulose (engl. Rifampicin-resistant Tuberculosis) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| TB | Tuberkulose |
| THT | Tuberkulin-Hauttest |
| Trd | Terizidon |
| ULN | oberer Normalwert (engl. upper limit of normal) |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |
| zVT | zweckmäßige Vergleichstherapie |
| XDR-TB | Extensiv resistente Tuberkulose (engl. Extensively Drug Resistant Tuberculosis) |
| Z | Pyrazinamid (internationale Abkürzung) |

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.

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

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.

Bedaquilin wurde am 26. August 2005 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden durch die European Medicines Agency (EMA) ausgewiesen (EU/3/05/314). Am 14. März 2014 wurde die Aufrechterhaltung dieses Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens offiziell bestätigt (1).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V und Kapitel 5 § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Bedaquilin durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen (2).

Bei Bedaquilin handelt es sich um ein Antibiotikum, welches in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt. Gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist, ist basierend auf § 5 sowie Kapitel 5 § 5 und § 18 VerfO bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation zu berücksichtigen (3).

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.

Nicht zutreffend.

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 (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: (1R,2S) 6-bromo-alpha-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-methoxy-alpha-(1-naphthyl)-beta-phenyl-3-quinolineethanol for the treatment of tuberculosis 2014 [03.07.2023]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/05/314-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-1r2s-6-bromo-alpha-2-dimethylaminoethyl-2_en.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 7. April 2023 2023 [03.07.2023]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf.
3. Bundesministerium für Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) 2019 [03.07.2023]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.

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.

Überblick

Bei der Tuberkulose (TB) handelt es sich um eine chronisch verlaufende Infektionskrankheit, welche durch Bakterien des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes verursacht wird und vorwiegend die Lunge betrifft (pulmonale TB) (1). Aufgrund spezifischer Eigenschaften des Erregers, wie dessen besonderer „Ummantelung“, welche ihn für Antibiotika weitgehend unangreifbar macht, gilt die TB noch immer nicht als besiegt. Zudem entwickelt *Mycobacterium tuberculosis* gegen die wenigen wirksamen Medikamente zunehmend Resistenzen. Auch gibt es bis heute keinen wirksamen Impfschutz gegen Tuberkulose. Der einzige zugelassene Impfstoff schützt lediglich gegen schwere Verläufe der Tuberkulose im Kindesalter, der Impfschutz verliert sich bei den Erwachsenen und eine Auffrischung (Booster) der Impfung ist derzeit nicht möglich.

Die globale Tuberkulose-Situation

Die TB ist weltweit die häufigste zum Tode führende bakterielle Erkrankung. Sie zählt mit jährlich ca. 1,6 Mio. Todesfällen zu den häufigsten Todesursachen und steht damit in der Statistik noch vor HIV/AIDS (2). Laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkrankten im Jahr 2021 rund 10,6 Mio. Menschen an einer TB, davon geschätzt zwischen 318.000 und 424.000 an einer multiresistenten TB (MDR-TB) (3).

Das Vorkommen der Erkrankung variiert weltweit sehr stark und betrifft vor allem Entwicklungs- und Schwellenländer bzw. -regionen wie Afrika, Südostasien, Indien und einige lateinamerikanische Staaten. Allerdings weisen auch Osteuropa sowie die Nachfolgestaaten der früheren Sowjetunion hohe Inzidenzen auf. Die Neuen Unabhängigen Staaten (NUS) der früheren Sowjetunion hatten den größten Anteil an MDR-TB-Fällen, wobei insbesondere die Ukraine eine hohe Inzidenz aufweist (4, 5).

In Deutschland, wie auch in vielen anderen Industrienationen, ist es gelungen, die TB weitestgehend einzudämmen. Die Fallzahlen waren über viele Jahre rückläufig, allerdings werden auch in Deutschland in den letzten Jahren wieder steigende Fallzahlen - einhergehend mit Migrationsströmen - registriert. Das Robert Koch Institut (RKI) schätzt 149 neue MDR-TB

Fälle für das Jahr 2023 in Deutschland (6). Diese Hochrechnung basiert auf der Anzahl der Geflüchteten aus der Ukraine, die mit der dortigen statistischen Verteilung der TB und MDR-TB multipliziert wurde. Das seitens der WHO vorgegebene Ziel für Niedriginzidenzländer, die TB bis 2050 vollständig zu eliminieren, scheint somit nach aktuellem Stand nicht erreichbar (7).

Übertragung, Symptomatik und Krankheitsverlauf

Übertragung

Die Übertragung der Erreger erfolgt hauptsächlich aerogen, also über die Luft. Voraussetzung dafür ist, dass der Krankheitsherd eines bereits an Tuberkulose Erkrankten in der Lunge Anschluss an die Atemwege hat („offene“ pulmonale TB). Durch Sprechen, Husten und Niesen können erregerehaltige Aerosole an die Umgebungsluft abgegeben und von anderen Menschen eingeatmet werden. Es wird davon ausgegangen, dass ein an einer offenen TB leidender Patient je nach sozialem Kontakt und Hygienestandard etwa zehn bis fünfzehn weitere Kontaktpersonen infizieren kann (8).

Ob es tatsächlich zu einer Infektion kommt, hängt von verschiedenen Faktoren ab:

- Häufigkeit, Dauer und Enge des Kontakts mit einer an infektiöser TB erkrankten Person
- Menge und Virulenz der inhalierten Erreger
- Empfänglichkeit der exponierten Person (abwehrmindernde Faktoren können u.a. sein: Unterernährung, Immunsuppression, Diabetes mellitus, Alkoholkrankheit, Drogenkonsum, HIV-Infektion usw.) (9)

Primärinfektion der pulmonalen Tuberkulose

Zur Primärinfektion kommt es, wenn eine nicht infizierte Person ein infektiöses Aerosol einatmet und dieses in die Lungenbläschen (Alveolen) gelangt. Die Erreger vermehren sich und werden durch die regionalen Lymphknoten und Lymphbahnen abgeleitet. Es kommt zu einer krankhaften Schwellung der Lymphknoten (Lymphadenopathie), die zusammen mit der lokalen Entzündungsreaktion als Primärkomplex bezeichnet wird und im Röntgenbild als sog. Ghon-Komplex - meist nur circa vier bis sechs Wochen - nachweisbar ist (10, 11).

Primäre pulmonale Tuberkulose

Sofern sich im Anschluss an die Primärinfektion eine Progression zu einer TB-Erkrankung entwickelt, wird von einer primären pulmonalen TB gesprochen.

Die primäre pulmonale TB ist definiert als das Vorliegen einer TB mit typischen radiologischen Veränderungen ohne weitere Komplikationen (10, 11). Leitsymptom ist Husten mit oder ohne

Auswurf, der in seltenen Fällen auch blutig sein kann. Weiterhin können Brustschmerzen und Atemnot auftreten. Mögliche Allgemeinsymptome sind Einschränkungen des Allgemeinbefindens, Appetitmangel, Gewichtsabnahme, leichtes bis hohes, ggfs. persistierendes Fieber, Nachtschweiß, Müdigkeit und allgemeine Schwäche (6). Im Anfangsstadium der pulmonalen TB fühlen sich die Patienten oftmals nicht krank oder beeinträchtigt, was zu einer ungehinderten Ansteckung führen kann (12).

Bei einer fortgeschrittenen pulmonalen TB kommt es häufig zu respiratorischen Symptomen, die auf eine weitgehende Lungenschädigung durch Kavernenbildung hinweisen (13). Beispiele hierfür sind Lungenblutungen, Spontanpneumothorax, respiratorische Insuffizienz und pulmonale Hypertonie.

Latente tuberkulöse Infektion (LTBI)

Die latente Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* beschreibt die Persistenz vitaler *M. tuberculosis*-Bakterien im Organismus nach einer Infektion. Die infizierte Person ist klinisch gesund und nicht ansteckend für ihre Umgebung. Die LTBI ist durch ein positives Ergebnis eines immunologischen Tests (*Interferon-Gamma-Release-Assay* [IGRA] und/oder Tuberkulin-Hauttest [THT]) mit gleichzeitigem Ausschluss einer aktiven TB definiert (14).

Endogene Reaktivierung (ehemals postprimäre pulmonale Tuberkulose)

Viele Jahre bis zu mehreren Jahrzehnten nach der primären Infektion kann es zu einer endogenen Reaktivierung von *M. tuberculosis*-Bakterien kommen. Hierbei können sich Erreger unkontrolliert vermehren und es entwickelt sich aus einer LTBI eine aktive TB. Eine Reaktivierung kann nicht nur in der Lunge, sondern aufgrund der frühen Streuung der Erreger im Rahmen der Primärinfektion in nahezu jedem Organ stattfinden (11).

Es können zudem extrapulmonale Tuberkulosen mit oder ohne pulmonale Manifestation auftreten. Da diese Manifestationsformen nicht Gegenstand des Anwendungsgebietes von Bedaquilin sind, werden diese im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Diagnostik

Der Nachweis einer Tuberkulose erfolgt mittels mikroskopischen, kulturellen und molekularbiologischen Verfahren, wobei Morgensputum das wichtigste Untersuchungsmaterial ist (14, 15). Die kulturelle Untersuchung ist der „Goldstandard“ des Erregernachweises. Aufgrund der langen Generationszeit von TB-Bakterien (16 bis 20 Stunden) beträgt die Kultivierungszeit bis zu einem positiven Ergebnis mit modernen Verfahren ca. ein bis drei Wochen (14, 15).

Grundsätzlich soll bei jedem Patienten möglichst von dem ersten Isolat eine Empfindlichkeitsprüfung, mittels phänotypischer Resistenztestung, gegen die Medikamente der Standardtherapie durchgeführt werden. Bei Verdacht auf einen resistenten Stamm sollte ergänzend eine genotypische Resistenztestung durchgeführt werden (16).

Bei der pulmonalen TB gehört die Röntgendiagnostik, in der Regel des Thorax, sowohl bei Erstdiagnose als auch bei der Verlaufskontrolle zur vollständigen differentialdiagnostischen Abklärung des Krankheitsbildes (14, 15).

Resistenzbildung

Klassifizierung der Tuberkulose-Resistenzen

Entsprechend der Empfindlichkeit der nachgewiesenen MTB Erreger kann grundsätzlich zwischen der medikamentensensiblen TB (engl. drug sensitive tuberculosis, DS-TB) und resistenten Tuberkulosen differenziert werden. Bei der DS-TB ist eine Sensitivität der Erreger gegenüber allen Medikamenten der Standardtherapie gegeben.

Es werden verschiedene Resistenzniveaus unterschieden, deren Zusammenhang in der nachfolgenden Abbildung 3-1 dargestellt ist.

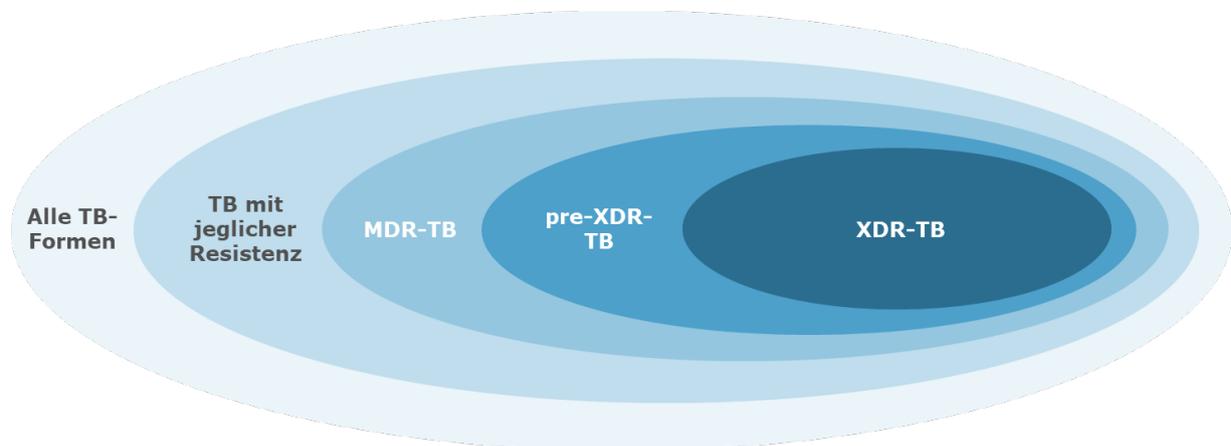


Abbildung 3-1: Übersicht über die verschiedenen Resistenzniveaus der Tuberkulose

Quelle: modifiziert nach Centers for Disease Control and Prevention (17)

Unter der TB mit jeglicher Resistenz werden verschiedene **Mono- und Polyresistenzen** zusammengefasst:

- Bei der **Monoresistenz** sind die Erreger gegenüber nur einem Medikament der Standardtherapie resistent.
- Bei der **Polyresistenz** liegt eine Resistenz der Erreger gegenüber mehr als einem Medikament der Standardtherapie vor, jedoch nicht gleichzeitig gegenüber Rifampicin und Isoniazid, den beiden wirksamsten TB-Medikamenten.

Darüber hinaus gibt es TB-Stämme, die eine hochkomplexe Resistenzsituation aufweisen. Die Definition der Resistenzen aus dem Jahr 2006 wurde 2020 überarbeitet, um den modernen Therapieoptionen gerecht zu werden

- Bei einer **multiresistenten Tuberkulose** (engl. multidrug resistant tuberculosis, **MDR-TB**) liegt eine gleichzeitige Resistenz der Erreger gegenüber mindestens Rifampicin und Isoniazid vor.
- Die **prä-extensiv resistente Tuberkulose** (engl. pre-extensively drug resistant tuberculosis, **pre-XDR-TB**) bezeichnet eine MDR plus eine Resistenz gegenüber mindestens einem Fluorchinolon.
- Bei der **extensiv resistenten Tuberkulose** (engl. extensively drug resistant tuberculosis, **XDR-TB**) liegt eine MDR plus eine Resistenz gegenüber mindestens einem Fluorchinolon und gegen mindestens einem weiteren Medikament der WHO Gruppe A (derzeit Bedaquilin und Linezolid) vor (18).

Eine resistente Tuberkulose kann sich auf zwei Wegen etablieren: entweder die Resistenz wird erworben, das heißt es entstehen Mutationen bei Erregern, mit denen eine Person bereits infiziert ist, oder es kommt zu einer Primärübertragung resistenter Erreger.

Erworbene Resistenz

Mykobakterien sind in der Lage mittels verschiedener Mechanismen Arzneimittelresistenzen zu entwickeln. Durch ein Wechselspiel von Mutation und Selektion können so resistente Stämme entstehen (19).

Die Entwicklung von resistenten Stämmen wird wesentlich durch den Selektionsdruck mitbestimmt und beschleunigt, welcher hauptsächlich durch ungeeignete, unvollständige (d.h. in der Regel frühzeitig abgebrochene) oder qualitativ schlechte Behandlungsregime (z.B. Unterdosierung, falsche Medikamentenkombination, Monotherapien) in der Therapie der TB entsteht (20). Es konnte gezeigt werden, dass nach der Behandlung mit einer funktionellen Monotherapie Bakterien, die über eine Resistenz-verleihende Mutation verfügen, einen selektiven Vorteil gegenüber Bakterien ohne diese Mutation haben. So sind sie in der Lage, in Anwesenheit des Medikaments zu überleben und sich zu dem dominanten Stamm zu vermehren. Darauf folgende spontane Mutationen können im bereits resistenten Stamm auftreten, so dass es zu weiteren sequenziellen Resistenzen kommt (21). Sind diese Bakterien dann einem anderen Medikament ausgesetzt, werden wieder einige einen selektiven Vorteil haben und in der Lage sein, zu überleben und sich zu vermehren. Dies kann dann zu einer MDR-TB führen (22).

Das Resistenzrisiko kann erheblich reduziert werden, wenn verschiedene geeignete, wirksame Antituberkulotika in Kombination eingesetzt werden und die Therapie adäquat durchgeführt wird. Dafür muss eine gute Adhärenz des Patienten sichergestellt werden, so dass es nicht zu frühzeitigem Therapieabbrüchen kommt (15).

Primärübertragung resistenter Erreger

Die Transmission primär resistenter Mykobakterien ist für einen erheblichen Anteil der weltweiten MDR-TB-Fälle verantwortlich (23). Neben einer korrekt durchgeführten Therapie

der MDR-TB ist somit auch die frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung unabdingbar, wenn die Ausbreitung der MDR-TB gestoppt werden soll.

In den letzten Jahren ist insbesondere die zunehmende Verbreitung der MDR-TB sowie der extensiv-resistenten TB (engl. extensively drug resistant tuberculosis, XDR-TB) besorgniserregend. Diese sind mit sehr langen Behandlungsdauern, einem entsprechend gehäuften Auftreten von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen, hohen Behandlungskosten und dennoch geringeren Therapieerfolgsraten als bei der DS-TB verbunden. Seitens der WHO wird diese Entwicklung als öffentliche Gesundheitskrise und globales gesundheitliches Sicherheitsrisiko eingeschätzt (24). Vor dem Hintergrund der aktuellen Migrationsbewegung - insbesondere aufgrund des hohen Anteils an MDR-TB und XDR-TB Patienten aus der Ukraine gewinnt diese Entwicklung auch für Deutschland an Bedeutung (5).

Aktueller Behandlungsstandard bei der multiresistenten Tuberkulose

Ziel der TB-Behandlung ist gemäß WHO Leitlinie die Heilung des Patienten ohne Rückfall oder zusätzliche Toxizität (14, 15). Heilung ist außerdem ein wichtiger Bestandteil der TB-Präventionsmaßnahmen, da nur so die Entstehung weiterer Resistenzen sowie die flächendeckende Ausbreitung der MDR-TB nachhaltig verhindert werden kann.

Die Therapie der offenen pulmonalen TB basiert in Deutschland immer auf einer gezielten, auf den Patienten individuell abgestimmten medikamentösen Behandlung, deren Auswahl mittels phänotypischer und molekularbiologischer Verfahren erfolgt (14, 15). Dabei sollen möglichst alle TB-Erreger in kurzer Zeit bei gleichzeitiger Verhinderung einer (weiteren) Resistenzentwicklung vernichtet werden. Aufgrund der unterschiedlichen Empfindlichkeit wird immer eine Kombination aus mehreren Antituberkulotika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen verabreicht. Im Folgenden wird sich auf die Darstellung der medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten konzentriert, insbesondere die der MDR-TB.

Für die Therapie der MDR-TB soll ein individuelles Therapieregime aus mindestens vier voraussichtlich wirksamen Medikamenten zusammengestellt werden. Grundsätzlich gilt als Therapieprinzip das „*rule-in*“-Kriterium, d.h. dass die Therapie aufgrund der molekularbiologisch identifizierten Resistenzen begonnen werden sollte, welche im weiteren Therapieverlauf mit den Kulturergebnissen abgeglichen werden müssen. Die Therapie wird also in Abhängigkeit der jeweiligen Resistenzsituation zusammengestellt (14, 15). Die Therapiedauer ist abhängig von der jeweiligen Resistenzsituation sowie dem klinischen Therapieansprechen der Patienten. In der aktuellen S2k Leitlinie (Stand Juni 2022) wird eine Therapiedauer von 18 Monaten empfohlen, wobei in der WHO-Leitlinie und aktuellen Studien auch kürzere Therapieregime Anwendung finden (14, 15, 25, 26).

Als Standard innerhalb dieser Kombinationstherapien hat sich Bedaquilin als fester Bestandteil etabliert. Seit seiner Zulassung im Jahr 2014 ist Bedaquilin zu einem unverzichtbaren Kombinationspartner für MDR-TB-Regime geworden. Die Relevanz von Bedaquilin zeigte sich bereits 2015, als es in die WHO-Liste der unverzichtbaren Arzneimittel aufgenommen wurde.

Bedaquilin differenziert sich über seinen Wirkmechanismus von anderen Substanzen und war zum Zeitpunkt der Zulassung nach 40 Jahren das erste und ist bis heute das einzige Arzneimittel mit einem gänzlich anderen Wirkprinzip. Aufgrund der ähnlichen Therapieansatzpunkte der vorherig gängigen Therapieregime stellte sich das Zusammenstellen einer wirksamen und individuellen Therapie als Herausforderung heraus. Patienten waren langwierigen, oftmals toxischen und schwer zu applizierenden Therapieregimen ausgesetzt.

Dies führte mit seinem guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil dazu, dass seit 2017 Bedaquilin in der deutschen S2k Leitlinie für MDR-TB und XDR-TB fest verankert ist (27). Die deutsche S2k Leitlinie aus 2022 zur Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenenalter hat die aktuelle WHO-Einteilung der Tuberkulosemedikamente zur Behandlung der resistenten Tuberkulose in ihre Empfehlungen aufgenommen, in der Bedaquilin zur ersten Empfehlung gehört, und entsprechend der Verfügbarkeit der Medikamente im deutschsprachigen Raum angepasst (14).

Tabelle 3-1: WHO-Gruppierung der Arzneimittel in der MDR-TB-Therapie

| WHO-Gruppen (und Empfehlung) | Medikamente (WHO-Abkürzung), in alphabetischer Reihenfolge |
|---|---|
| Gruppe A (alle 3 Medikamente verwenden) | Bedaquilin (BDQ) Levofloxacin (Lfx) oder Moxifloxacin (Mfx) Linezolid (Lzd) |
| Gruppe B (eines oder beide Medikamente hinzufügen) | Clofazimin (Cfz) Terizidon (Trd) ^a |
| Gruppe C (Medikamente hinzufügen, wenn es nicht möglich ist, die Therapie mit Medikamenten der Gruppe A und B zu vervollständigen) | Amikacin ^{b, c} (Am) Delamanid (Dlm) Ethambutol (E) Imipenem – Cilastin (Ipm-Cln) oder Meropenem (Mpm) beide in Kombination mit Amoxicillin/Clavulansäure ^d Para-Aminosalicylsäure (PAS) Protionamid (Pto) ^e Pyrazinamid (Z) |

- a: Terizidon wird im deutschsprachigen Raum anstelle von Cycloserin verwendet.
- b: Amikacin (idealerweise über einen Port als einmal tägliche Applikation) sollte nur dann Teil der Kombinationsbehandlung sein, wenn das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen engmaschig überwacht werden kann.
- c: Streptomycin wird von der WHO als Alternative genannt, ist aber im deutschsprachigen Raum zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie nicht erhältlich.
- d: Meropenem sollte 2-3-mal täglich zeitgleich mit Clavulansäure (nur als Amoxicillin-Clavulansäure im Handel) intravenös, idealerweise über einen Port, appliziert werden.
- e: Protionamid wird im deutschsprachigen Raum anstelle von Ethionamid verwendet.
- Quelle: (14)

Wenn keine Unverträglichkeit eines Medikamentes für die MDR-TB Therapie besteht, sollte bis zum Erhalt weiterer Informationen aus der genotypischen Untersuchung von Medikamentenresistenzen oder der phänotypischen Resistenztestung folgendes Therapieregime angewendet werden:

- Drei Medikamente aus WHO-Gruppe A und
- Mindestens ein Medikament aus WHO-Gruppe B

Kann keine ausreichende Anzahl an wirksamen Medikamenten aus den WHO-Gruppen A und B zusammengestellt werden, sollte die Therapie je nach Resistenzlage des Patienten um Medikamente der WHO-Gruppe C komplementiert werden. Als Standard bleibt jedoch Bedaquilin der WHO-Gruppe A. Die Substanz bietet in einer sich ständig wandelnden TB-Therapielandschaft oftmals die letzte Chance auf Heilung für MDR-TB Patienten.

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.

Es bedarf für die komplexe Behandlung der MDR-TB eines wirksamen Therapieregimes. Ziel ist die Heilung der TB mit einer Therapie, die gleichzeitig ein gutes Verträglichkeitsprofil aufweist (15). Bei der Zusammenstellung eines Therapieregimes hat sich Bedaquilin seit Zulassung im Jahr 2014 als unverzichtbare Konstante in der TB-Therapielandschaft etabliert (siehe Abschnitt 3.2.1). Somit trägt es auch zur Unterbindung der Entwicklung weiterer Resistenzen oder Ansteckung bei.

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, unterliegen die internationalen Empfehlungen zur Behandlung der MDR-TB in den letzten 10 Jahren einem stetigen Wandel. Die WHO Empfehlungen und die deutsche S2k Leitlinie betonen die Individualität der MDR-TB-Therapie

bezogen auf die Wahl der Kombinationspartner, als auch auf die Dauer der Therapie (14, 15). Eine aktuelle Forschungsfrage ist daher, mit welchen Therapieregimen auch die Therapiedauer individuell angepasst werden kann, sodass das bestmögliche Ergebnis bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit für den Patienten erreicht wird.

Die Zulassung Bedaquilins basiert auf der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 2 Studie C208, gesponsort von Janssen. Diese demonstriert die Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo und zeigt eine überlegene Heilungsrate für das BDQ-Regime. Die Therapiedauer mit Bedaquilin (zuzüglich Sockeltherapie) und die Dosierung erfolgte gemäß Fachinformation über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer pulmonalen MDR-TB (28).

Inzwischen wurde Bedaquilin mit verschiedenen Kombinationspartnern und unterschiedlichen Therapiedauern in mehreren RCTs untersucht und liefert somit Evidenz zur Beantwortung der Forschungsfrage. Nachfolgend werden mehrere relevante Studien diesbezüglich dargestellt.

Die internationale, offene, multizentrische Phase 3 RCT STREAM STAGE 2, gesponsort von The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease und unterstützt durch Janssen, untersucht Bedaquilin und belegt als Teil von 2 unterschiedlichen Kombinationen über eine Therapiedauer von 40, bzw. 28 Wochen gegen ein 40-wöchiges Behandlungsregime (ohne BDQ) die Wirksamkeit der Substanz bei ähnlichem Sicherheitsprofil. Die Gabe von Bedaquilin überschreitet somit die von der Fachinformation empfohlenen 24 Wochen bei gleichzeitiger Verkürzung der Gesamttherapiedauer gegenüber dem bei Beginn der Studie herrschenden Therapiestandard. Eingeschlossen wurden 15 Jahre oder ältere Patienten mit mindestens einer RR-TB, die keine Resistenz gegen Fluoroquinolone aufweisen (29).

Bei der TB-PRACTECAL Studie handelt es sich um eine durch Medecins Sans Frontieres gesponsorte internationale, multizentrische, offene Phase 3 RCT, bei der Bedaquilin als Fokuspunkt von 3 unterschiedlichen Kombinationen gegen lokal empfohlene Therapieregime verglichen wurde. Dabei wurde für alle Wirksamkeitsendpunkte, wie bspw. dem primären Endpunkt vorteilhaftes Behandlungsergebnis, bessere Ergebnisse bei weniger unerwünschten Ereignissen erzielt. Bedaquilin wurde hierbei Fachinformation-konform für 24 Wochen gegeben und mit Pretomanid und Levofloxacin und zusätzlich Moxifloxacin oder Clofazimin kombiniert. Eingeschlossen wurden 15 Jahre oder ältere Patienten mit mindestens einer RR-TB (Rifampicin-resistente Tuberkulose) (25).

Die multizentrische offene Phase 3 RCT NExT wurde in Südafrika durchgeführt und durch die University of Cape Town gesponsort. Darin zeigt sich für ein 6 – 9-monatiges rein orales Bedaquilin-haltiges Therapieregime gegenüber einem 11 – 20-monatigem lokal empfohlenen Therapieregime ohne Bedaquilin ein statistisch signifikantes vorteilhaftes Behandlungsergebnis. Der Interventionsarm enthält gemäß Fachinformation Bedaquilin für 24 Wochen. Eingeschlossen wurden erwachsene RR- und MDR-TB Patienten, die keine Fluoroquinolon- und Aminoglykosid Resistenzen aufweisen (30).

Bei der durch das National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) gesponsorten DELIBERATE Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase 2 RCT, bei der für Bedaquilin und Delamanid einzeln und in Kombination ein positives Sicherheitsprofil ohne relevant verlängerte QTc-Verlängerung in unterschiedlichen Armen bewiesen wird. Bedaquilin und Delamanid wurden in Kombination und jeweils einzeln zusammen mit einer Backgroundtherapie über 24 Wochen gegeben. Die Therapiedauer des Backbones richtete sich nach jeweiligen lokalen Richtlinien. Eingeschlossen wurden RR-TB und MDR-TB Patienten (31).

In der multizentrischen, teilweise-verblindeten Phase 3 RCT ZeNix, gesponsort durch die Global Alliance for TB Drug Development, werden vier 26-wöchige Arme mit Bedaquilin in gleicher Kombination, aber unterschiedlicher Dosierung von Linezolid miteinander verglichen. Die Studienarme wiesen alle eine positive Wirksamkeit bei einem guten Verträglichkeitsprofil und geringer Mortalität auf. Bedaquilin wurde mit 26 Wochen, also über die Fachinformationskonforme Dauer gegeben. Eingeschlossen wurden XDR-TB, Pre XDR-TB oder RR-TB Patienten (26).

Alle oben genannten Studien zeigen, dass unabhängig von Kombinationspartner und Therapiedauer Bedaquilin-haltige Regime immer positive Effekte in der Wirksamkeit, wie bspw. Heilung, nachweisen, bei gleichzeitig gutem Verträglichkeitsprofil. Die Diversität der untersuchten Therapieregime in den genannten Studien zeigt erneut den ständigen Wandel der TB-Therapielandschaft sowie den Bedarf an Evidenz für verschiedene individuelle Therapiedauern sowie Regime.

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.

Bedaquilin wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose (MDR-TB) angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann (1). Die Zielpopulation für das vorliegende Dossier sind erwachsene Patienten.

Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2021

Für das Jahr 2021 liegen vollständig publizierte Eckdaten des RKI zur TB in Deutschland vor (siehe Tabelle 3-2), die einen Überblick zur Gesamtsituation geben.

Tabelle 3-2: Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2021

| Daten | Anzahl | %-Anteil | Inzidenz |
|---|--------|----------|----------|
| Anzahl der Tuberkulose-Erkrankungen in 2021 | 3.896 | | 4,7 |
| darunter Todesfälle | 112 | | 0,1 |
| Demografische Verteilung nach Geschlecht (N = 3.894) | | | |
| Männlich | 2.512 | 64,5% | 6,1 |
| Weiblich | 1.382 | 35,5% | 3,3 |
| Demografische Verteilung nach Alter (N = 3.893) | | | |
| Erwachsene | 3.740 | 96,1% | 5,2 |
| Kinder <15 Jahre | 153 | 3,9% | 1,3 |
| Staatsangehörigkeit (N = 3.650) | | | |
| deutsche Staatsangehörigkeit | 1.160 | 31,8% | 1,6 |
| ausländische Staatsangehörigkeit | 2.490 | 68,2% | 23,5 |
| Geburtsland (N = 3.758) | | | |
| in Deutschland geboren | 976 | 26,0% | |
| im Ausland geboren | 2.782 | 74,0% | |
| Resistenzlage (N = 2.744) | | | |
| Resistenz gegenüber mindestens einem Medikament der Standardtherapie (INH, RMP, EMB, PZA) [HREZ] | 281 | 10,2% | 0,3 |
| Multiresistenz (MDR-TB) | 77 | 2,8% | 0,1 |
| MDR/RR-TB | 97 | 3,5% | 0,1 |
| darunter extensive Resistenz (XDR-TB) | 1 | 0,0% | 0,0 |
| Behandlungsergebnis im Jahr 2020 (N = 3.420) | | | |
| erfolgreiche Behandlung | 2.687 | 78,6% | 3,2 |
| keine erfolgreiche Behandlung | 479 | 14,0% | 0,6 |
| Behandlung noch nicht abgeschlossen | 102 | 3,0% | 0,1 |
| Behandlungsergebnis nicht ermittelbar (Patient/Patientin unbekannt verzogen) | 152 | 4,4% | 0,2 |
| Hinweise: Die Eckdaten basieren auf den Angaben, die im Rahmen der allgemeinen Meldepflicht von den Gesundheitsämtern für das Jahr 2021 bis zum Stichtag am 15.03.2022 an das RKI übermittelt wurden. Die Daten zum Behandlungsergebnis beziehen sich auf die im Jahr 2020 erfassten Fälle (Stichtag 15.03.2022). Die angegebene Inzidenz basiert auf der Zahl der Erkrankten pro 100.000 Einwohner in der jeweiligen Gruppe. Der Inzidenz zugrundegelegt wurden die aktuell verfügbaren Bevölkerungszahlen aus dem Jahr 2020. Der dargestellte Prozentanteil bezieht sich auf die Anzahl der Erkrankungsfälle (N in Klammern), zu denen in Bezug auf die jeweilige Fragestellung entsprechende Informationen vorlagen. Inzidenzen in Bezug auf das Geburtsland werden nicht ausgewiesen, da eine entsprechende Berechnung nicht möglich ist, weil in Deutschland keine flächendeckenden Bevölkerungsstatistiken zum Geburtsland zur Verfügung stehen. Quelle: Robert Koch-Institut (RKI) (32) | | | |

Das RKI weist die gemeldeten MDR-TB-Fälle separat aus, sodass diese schlüssig nachvollzogen werden können. Allerdings ist anzumerken, dass auch diese Datenlage gewissen Limitationen unterliegt und wesentlich von der Meldequalität der Ärzte, Labore und Behörden

abhängig ist. Der jüngst publizierte „Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2021“ des RKI benennt die Covid-19-Pandemie bedingte hohe Arbeitsbelastung in den Gesundheitsämtern als möglichen Grund dafür, dass Fälle nur unvollständig übermittelt werden und somit Informationen beispielsweise zur Resistenztestung fehlen (32). So lässt sich der Tabelle u.a. entnehmen, dass nur für rund 70% (2.744 von 3.896 Fällen) der gemeldeten TB-Fälle auch Informationen zur Resistenzlage verfügbar sind. Daher können die dargestellten Zahlen eine systematische Unterschätzung der tatsächlichen Fallzahlen der MDR-TB bedeuten.

Insgesamt kann aber davon ausgegangen werden, dass es sich bei den RKI-Daten um die beste verfügbare Evidenz in Bezug auf die epidemiologische Situation der MDR-TB in Deutschland handelt, sodass diese als Datengrundlage für das vorliegende Dossier herangezogen werden.

Fallzahlentwicklung der Tuberkulose in Deutschland

Mit einer Inzidenzrate von 4,88 pro 100.000 Einwohnern im Jahr 2021 gemäß SurvStat-Datenbankabfrage beim RKI gehört Deutschland zu den Niedriginzidenzländern für TB (32). Dennoch hat die TB insbesondere vor dem Hintergrund zunehmender Migrationsbewegungen seit 2015 wieder zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Die Fallzahlen für 2012 bis 2022 sind in Tabelle 3-3 dargestellt. Auffallend ist der sprunghafte Anstieg der TB-Fallzahlen in Deutschland, einhergehend mit der großen Zahl an Geflüchteten in den Jahren 2015 und 2016 (32). Die Abnahme der in den Folgejahren in Deutschland gestellten Asylanträge ging gleichermaßen auch mit einer Reduktion der Inzidenzrate einher (32).

Tabelle 3-3: Inzidenz der Tuberkulose in Deutschland von 2007 bis 2022

| Jahr | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Inzidenz | 4.217 | 4.341 | 4.524 | 5.840 | 5.946 | 5.566 | 5.494 | 4.816 |
| Inzidenz/ 100.000 | 5,24 | 5,37 | 5,57 | 7,11 | 7,21 | 6,71 | 6,61 | 5,79 |
| Jahr | 2020 | 2021 | 2022 | | | | | |
| Inzidenz | 4.185 | 3.943 | 4.061 | | | | | |
| Inzidenz/ 100.000 | 5,03 | 4,74 | 4,88 | | | | | |
| Quelle: Robert Koch-Institut (RKI) (32) | | | | | | | | |

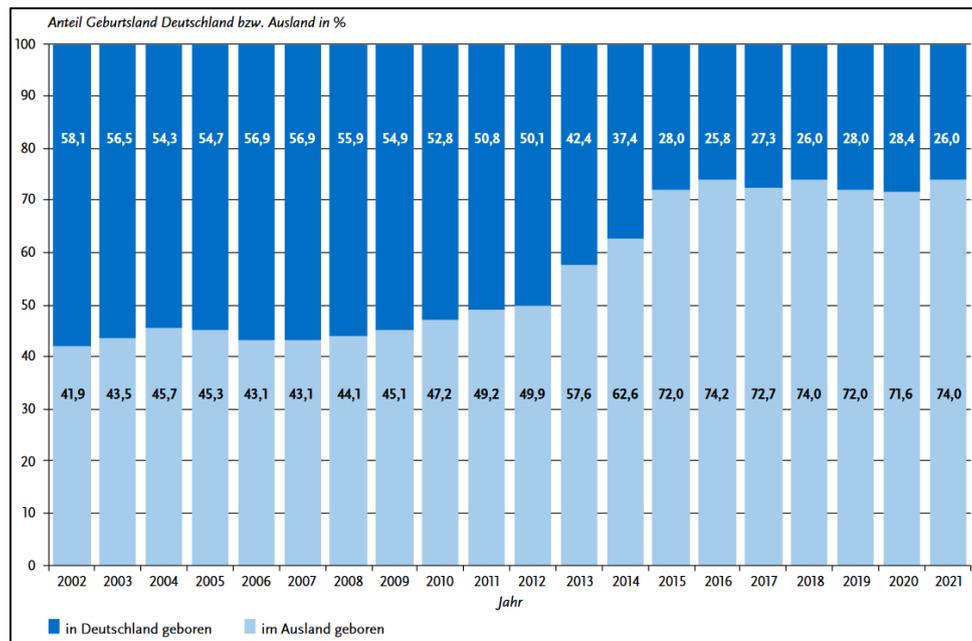


Abbildung 3-2: Anteil im Ausland geborener Personen unter den übermittelten TB-Erkrankten – Vergleich der Jahre 2002 bis 2021

Quelle: Robert Koch-Institut (RKI) (32)

Die allgemeine TB-Situation in Deutschland wird wesentlich von den Migrationsbewegungen und den demografischen Veränderungen in der Bevölkerung beeinflusst. Der Anteil an TB-Erkrankten, die nicht in Deutschland geboren wurden, ist in den letzten Jahren weitgehend konstant bei ca. 70 – 75% geblieben (siehe Abbildung 3-2). Nur rund ein Viertel der 2021 in Deutschland an TB-Erkrankten ist in Deutschland geboren. Bei diesen Patienten handelt es sich zumeist um ältere Menschen, die sich in den Kriegs- oder Nachkriegsjahren mit einer TB infiziert haben und im höheren Alter eine aktive TB entwickelt haben. Rund 68,2% der Erkrankten besitzen eine ausländische Staatsbürgerschaft. Bei ausländischen Staatsangehörigen sind vor allem junge Erwachsene betroffen. Der Altersmedian bei Erkrankten mit deutscher Staatsbürgerschaft liegt bei 61 Jahren, wohingegen der Altersmedian bei den Erkrankten mit ausländischer Staatsangehörigkeit bei 31 Jahren liegt (32).

Entwicklung der multiresistenten Tuberkulose in Deutschland

Parallel zur weltweiten Zunahme der MDR-TB-Inzidenz ist auch die Anzahl der Fälle in Deutschland in den letzten zehn Jahren gestiegen. Allerdings folgt die Inzidenz der MDR-TB nicht der Fallzahlentwicklung der medikamentensensible TB (DS-TB) (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenz der multiresistenten Tuberkulose in Deutschland von 2012 bis 2021

| Jahr | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Inzi- denz | 62 | 103 | 96 | 116 | 107 | 124 | 118 | 89 | 88 | 77 |
| Anteil in % | 2,1 | 3,3 | 3,1 | 2,9 | 2,6 | 3,1 | 2,9 | 2,5 | 2,8 | 2,8 |

Quelle: Robert Koch-Institut (RKI) (32)

Für das Jahr 2021 wurden zuletzt 77 MDR-TB-Fälle in Deutschland gemeldet, womit die absoluten Fallzahlen im Vergleich zu den Vorjahren leicht gesunken sind. Insgesamt lässt sich allerdings feststellen, dass die Fallzahlen starken Schwankungen unterliegen (32).

Zu berücksichtigen ist, dass diese vom RKI publizierten Meldeinzidenzen sowohl Erwachsene als auch Jugendliche und Kinder umfassen. Wie bereits oben beschrieben, sind in Deutschland häufig auch junge Menschen von einer TB betroffen. Im Jahr 2017 lag der Anteil der unter 18-jährigen MDR-TB Patienten bei 15,6%. Aufgrund fehlender aktueller Daten wird im Folgenden diese Verteilung für die kommenden Jahre weiter angenommen.

Der Großteil der Patienten, die in Deutschland mit einer MDR-TB diagnostiziert werden, stammt aus den Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion (NUS). Im Jahr 2021 lag der Anteil der MDR-TB bei Patienten aus den NUS bei 17,3% (28 von 162 Fällen) und war damit jeweils 9-mal so hoch wie bei in Deutschland geborenen Patienten (2%) und bei Erkrankten aus anderen Geburtsländern (1,8%).

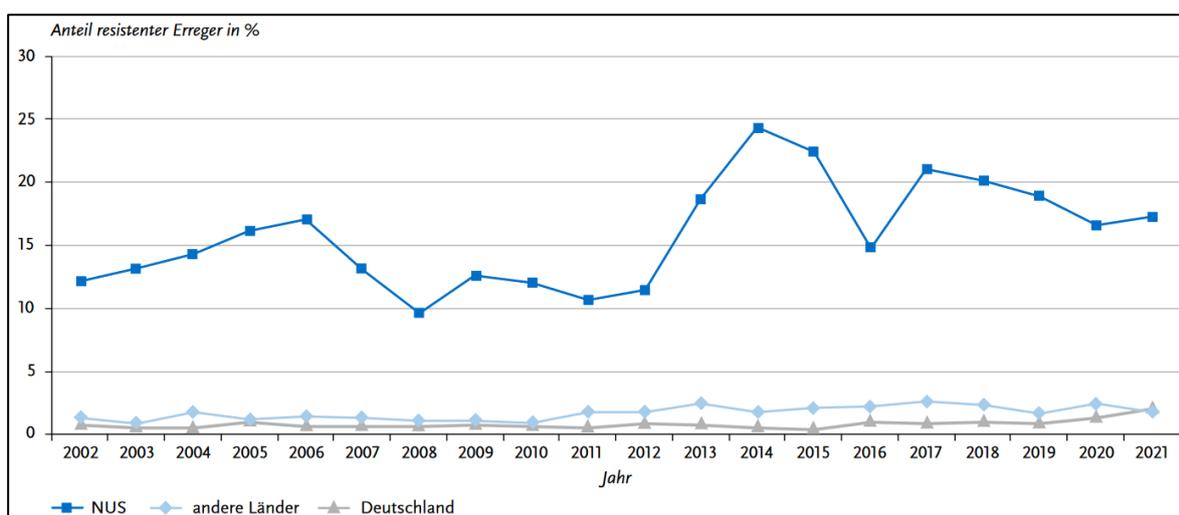


Abbildung 3-3: Prozentualer Anteil der MDR-TB nach Geburtsland Deutschland, NUS und andere Länder im zeitlichen Verlauf 2002 bis 2021

Quelle: Robert Koch-Institut (RKI) (32)

Prävalenzdaten zur Tuberkulose in Deutschland

Im Kontext epidemiologischer Betrachtungen ist die Prävalenz eine Kennzahl für die Krankheitshäufigkeit. Sie beziffert den Anteil der Menschen einer bestimmten Gruppe (Population) definierter Größe, der zu einem bestimmten Zeitpunkt an einer bestimmten Krankheit erkrankt ist oder einen Risikofaktor aufweist. Berücksichtigt man die lange Krankheitsdauer der Tuberkulose, ist die Erhebung der Prävalenz ein nicht sehr aussagekräftiger Parameter. Entsprechend sind laut WHO Prävalenzdaten auf Länderebene nicht angebracht (11). Seitens des RKI liegen ebenfalls keine Daten zur Prävalenz der TB oder MDR-TB in Deutschland vor. Daher wird von der Berechnung eines eigenen Prävalenzmodells abgesehen und die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation aus der jährlichen Inzidenz abgeleitet.

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.

Da hinsichtlich einer möglichen längerfristigen Entwicklung der Inzidenz oder Prävalenz bei der MDR-TB in Deutschland keine Daten vorliegen, ist eine Vorausberechnung auf die nächsten fünf Jahre mit großen Unsicherheiten verbunden. Wie bereits oben ausgeführt, sind die Fallzahlen der MDR-TB in den letzten zehn Jahren um ca. 24% angestiegen. Einen hemmenden Effekt könnten hier die Maßnahmen zur Bewältigung der Covid-19-Pandemie gehabt haben.

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 wie der Ukraine, 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 (4, 5, 14).

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass latent infizierte Personen, die aus MDR-TB-Hochinzidenzländern einreisen, nicht erfasst werden und eine TB erst Monate oder Jahre nach der Einreise ausbrechen kann. Es darf also dahingehend spekuliert werden, dass in Migrationsbewegungen Personen eine latente MDR-TB aufweisen, die im höheren Alter durch ein nachlassendes Immunsystem reaktiviert wird. Die große Zahl an Geflüchteten aus den Jahren 2015 und 2016 sowie aktuell aus der Ukraine verdeutlichen bergen daher eine potenziell hohe Anzahl an latenten MDR-TB.

Die zu erwartenden Änderungen hinsichtlich der Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre wurde auf Basis der vom RKI publizierten Meldeinzidenzen zur MDR-TB geschätzt. Hierfür wurden die Fallzahlen aus den letzten zehn Datenjahren 2012 bis 2021 analysiert (siehe Tabelle 3-4). Basierend auf diesen Werten wurde eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von

2,44% für die Inzidenz unter der Annahme berechnet, dass die Wachstumsrate in den nächsten fünf Jahren konstant bleibt (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz der MDR-TB von 2022 bis 2027

| Jahr | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|---------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| Inzidenz | 79 | 81 | 83 | 85 | 87 | 89 |
| Quelle: Eigene Berechnung (33). | | | | | | |

Die Berechnung wurde wie folgt durchgeführt:

- Verwendete Formel für die Wachstumsrate: $(t_0, t) = \left(\frac{A(t)}{A(t_0)}\right)^{\frac{1}{N}} - 1$
- $N = t - t_0$ stellt die Anzahl der Zeiteinheiten zwischen t_0 und t dar.
- $A(t)$ stellt die betrachtete Größe zum jeweiligen Zeitpunkt dar.
- Somit ergibt für die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate bezüglich der Inzidenz zwischen den Jahren 2012 und 2021 folgende Berechnung:

$$\left(\frac{77}{62}\right)^{\frac{1}{(2021-2012)}} - 1 = 0,0244 = 2,24\%$$

Wie bereits ausgeführt, ist die Entwicklung der Fallzahlen der MDR-TB in Deutschland vornehmlich durch schwer prognostizierbare Faktoren determiniert. Daher ist diese Prognose mit Unsicherheit behaftet, die dargestellte Wachstumsrate kann lediglich als Schätzung dienen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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 Angabe der Unsicherheit) |
|---|---|---|
| Bedaquilin (Sirturo®) | 48 – 70 | 42 – 62 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 Berechnung der GKV-Zielpopulation erfolgt auf Basis der publizierten RKI-Daten zu den Meldeinzidenzen der MDR-TB in Deutschland, welche für das Jahr 2023 hochgerechnet wurden.

Die einzelnen Berechnungsschritte sind in der nachfolgenden Tabelle in der Übersicht dargestellt (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Übersicht zu den Berechnungsschritten zur Ableitung der Zielpopulation

| Schritt | Erläuterung | Patienten in der Zielpopulation (2019) |
|----------------|---|---|
| 1 | Hochrechnung der MDR-TB Meldeinzidenz auf das Jahr 2023 inkl. Adressierung der Unsicherheit | 81 - 116 |
| 2 | Berechnung der erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer MDR-TB | 68 – 98 |
| 3 | Berechnung des Anteils erwachsener Patienten mit einer <u>pulmonal</u> manifestierten MDR-TB | 48 – 70 |
| 4 | Berechnung der erwachsenen Patienten mit einer pulmonal manifestierten MDR-TB, die in der GKV versichert sind | 42 – 62 |

Quelle: Eigene Darstellung

Im Folgenden werden die einzelnen Berechnungsschritte erläutert.

Berechnungsschritt 1: Hochrechnung der MDR-TB Meldeinzidenz inkl. Adressierung der Unsicherheit

Die Hochrechnung der RKI-Daten mittels einer durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate von 2,44% ergibt für das Jahr 2023 81 neue MDR-TB-Fälle in Deutschland (siehe Tabelle 3-5). Wie bereits ausgeführt, unterliegen die RKI-Daten einer Unsicherheit und stellen vermutlich eine Unterschätzung dar, da es sich um Meldeinzidenzen handelt und – sofern angenommen wird, dass sich die Anteile aus dem Jahr 2021 auf das Jahr 2023 übertragen lassen – nur für rund 70% aller TB-Fälle die Resistenzlage übermittelt wurde (siehe Tabelle 3-2). Um diese Unsicherheit zu adressieren, werden die 81 Patienten mit einer MDR-TB als Untergrenze definiert und die Obergrenze wie folgt berechnet:

Zur Definition der Obergrenze wird eine vollständige Übermittlung der Resistenzlagen angenommen. Das bedeutet, es werden 35 weitere Fälle (dies entspricht den noch verbleibenden 30%), für die keine Resistenzlage übermittelt wurde, zu den 81 Fällen addiert. Somit ergeben sich 116 MDR-TB-Patienten als Obergrenze. Im Folgenden wird eine Spanne von 81 bis 116 Patienten zur weiteren Berechnung zugrunde gelegt.

Berechnungsschritt 2: Berechnung der erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer MDR-TB

Wie in Abschnitt 3.2.3 erläutert, sind in den Meldeinzidenzen des RKI auch Patienten unter 18 Jahren erfasst. Da die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Zielpopulation von Bedaquilin aber ausschließlich erwachsenen Patienten sind, müssen folglich Kinder und Jugendliche aus der Zielpopulation ausgeschlossen werden. Aus den vom RKI übermittelten Daten zu den Kindern und Jugendlichen mit MDR-TB für das Jahr 2017 geht ein Anteil von 15,60% an allen MDR-TB-Fällen hervor. Es wird angenommen, dass sich dieser Anteil auch auf das Jahr 2023 übertragen lässt.

Somit ergibt sich eine Spanne von 68 bis 98 erwachsenen Patienten mit einer MDR-TB, die für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt wird.

Berechnungsschritt 3: Berechnung der erwachsenen Patienten mit einer pulmonal manifestierten MDR-TB

Bedaquilin ist für die Behandlung von Patienten mit einer pulmonalen MDR-TB zugelassen. Daher werden Patienten mit einer extrapulmonalen TB bei der Berechnung der Zielpopulation ausgeschlossen. Laut RKI-Bericht lag der Anteil der extrapulmonalen TB im Jahr 2021 bei 28,8% über alle TB-Fälle von erwachsenen Patienten (32). Da keine gesonderten Angaben für die MDR-TB verfügbar sind, wird angenommen, dass dieser Anteil auch auf die MDR-TB übertragbar ist. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass sich dieser Anteil auch auf das Jahr 2023 übertragen lässt.

Somit ergibt sich eine Spanne von 48 bis 70 erwachsenen Patienten mit einer pulmonalen MDR-TB in der Zielpopulation, welche für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt wird.

Berechnungsschritt 4: Berechnung der erwachsenen Patienten mit einer pulmonal manifestierten MDR-TB, die in der GKV versichert sind

Der Anteil der GKV-Population an der Gesamtbevölkerung in Deutschland liegt bei 88,1%, basierend auf 73,29 Millionen GKV-Versicherten (Stand März 2023) (34) bei einer Bevölkerungszahl von 83,24 Millionen (35). Es wird davon ausgegangen, dass sich dieser Anteil auch auf das Jahr 2023 übertragen lässt.

Somit beträgt die berechnete GKV-Zielpopulation 42 bis 62 erwachsene Patienten mit pulmonaler MDR-TB.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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 |
|---|--|---------------------------------|--|
| Bedaquilin (Sirturo®) | Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann | erheblich | 42 – 62 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die gesamte Population im zugelassenen Anwendungsgebiet von Bedaquilin ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens erheblich.

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.

Krankheitsbild und therapeutischer Bedarf

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf für das erweiterte Anwendungsgebiet wurden der durch orientierende Literaturrecherchen identifizierter Primär- und Sekundärliteratur entnommen.

Prävalenz, Inzidenz und Patientenpopulation

Die epidemiologischen Kennzahlen im Abschnitt 3.2.3 und die Herleitung der GKV-Zielpopulation im Abschnitt 3.2.4 beruhen im Wesentlichen auf den Veröffentlichungen des RKI, das als zentrale Bundeseinrichtung die gemeldeten Fälle auswertet und in regelmäßigen Abständen veröffentlicht. Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation wurden die vom BMG herausgegebenen Kennzahlen verwendet (34).

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. Charles T, Brodhun B, Haas W, Hauer B. Aktuelle Epidemiologie der Tuberkulose weltweit und in Deutschland. *Der Pneumologe*. 2018;15(1):3-13.
2. World Health Organization (WHO). Tuberculosis 2023 [03.07.2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
3. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2021 2021 [03.07.2023]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve>.
4. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2022 2022 [03.07.2023]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1474924/retrieve>.
5. Paul IK, Nchasi G, Bulimbe DB, Mollel MK, Msafiri GG, Mbogo A, et al. Public health concerns about Tuberculosis caused by Russia/Ukraine conflict. *Health Science Reports*. 2023;6(4):e1218.
6. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 11/2023 2023 [03.07.2023]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/11_23.pdf?__blob=publicationFile.
7. World Health Organization (WHO). Towards TB Elimination: An Action Framework for low-incidence countries 2014 [03.07.2023]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/590312/retrieve>.
8. World Health Organization (WHO). Tuberculosis 2018 [21.12.2018]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
9. Robert Koch-Institut (RKI). Tuberkulose 2023 [03.07.2023]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html#doc2374486bodyText1.
10. Nowag A, Hartmann P. Immunität gegen Mycobacterium tuberculosis. *Der Internist*. 2016;57(2):107-16.
11. Lungenärzte im Netz. Was ist Tuberkulose 2018 [22.10.2018]. Available from: <https://www.lungenaerzte-im-netz.de/krankheiten/tuberkulose/was-ist-tuberkulose/>.
12. World Health Organization (WHO). Systematic screening for active tuberculosis: Principles and recommendations 2013 [03.07.2023]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84971/9789241548601_eng.pdf.
13. Rüscher S, Hillebrand D. Tuberkulose und nicht tuberkulöse Mykobakteriosen. In: Löscher T, Burchard G-D, editors. *Tropenmedizin in Klinik und Praxis: mit Reise- und Migrationsmedizin*. Thieme: Thieme; 2010.
14. Schaberg T, Brinkmann F, Feiterna-Sperling C, Geerdes-Fenge H, Hartmann P, Häcker B, et al. Tuberkulose im Erwachsenenalter. Eine S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenenalter des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) 2022 [Available from:

https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-019l_S2k_Tuberkulose-im-Erwachsenenalter_2022-12.pdf.

15. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis – Modul 4: Treatment – Drug-resistant tuberculosis treatment- 2022 update 2022 [03.07.2023]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1485675/retrieve>.
16. Heyckendorf J, van Leth F, Avsar K, Glattki G, Gunther G, Kalsdorf B, et al. Treatment responses in multidrug-resistant tuberculosis in Germany. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2018;22(4):399-406.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Sixth Edition 2013 2013 [04.07.2023]. Available from: https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf.
18. World Health Organization (WHO). Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively, drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020 2020 [03.07.2023]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1327986/retrieve>.
19. Todar K. Todar's online textbook of bacteriology. Mycobacterium tuberculosis and Tuberculosis 2020 [04.07.2023]. Available from: <http://textbookofbacteriology.net/tuberculosis.html>.
20. World Health Organization (WHO). Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2014 [03.07.2023]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf?sequence=1.
21. Chiang CY, Centis R, Migliori GB. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future. Respiriology (Carlton, Vic). 2010;15(3):413-32.
22. Coker RJ. Review: multidrug-resistant tuberculosis: public health challenges. Tropical medicine & international health : TM & IH. 2004;9(1):25-40.
23. Kendall EA, Fofana MO, Dowdy DW. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis. The Lancet Respiratory medicine. 2015;3(12):963-72.
24. World Health Organization (WHO). The Shorter MDR-TB Regimen 2016 [03.07.2023]. Available from: <https://www.aidsdatahub.org/sites/default/files/resource/shorter-treatment-regimens-multidrug-resistant-tuberculosis-mdr-tb.pdf>.
25. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. The New England journal of medicine. 2022;387(25):2331-43.
26. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. The New England journal of medicine. 2022;387(9):810-23.
27. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, Diel R, Feiterna-Sperling C, Haas W, et al. S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. Eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, einschließlich Chemoprävention und -prophylaxe des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2017;71:325-97.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bedaquilin (Überschreitung 1 Mio. € Umsatzgrenze: multiresistente pulmonale Tuberkulose) –

Modul 4. Vorgangsnummer 2019-01-15-D-433 2019 [03.07.2023]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2902/2019-01-14_Modul4A_Bedaquilin.pdf.

29. Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, Bayissa A, Bhatnagar AK, Bronson G, et al. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400(10366):1858-68.

30. Esmail A, Oelofse S, Lombard C, Perumal R, Mbuthini L, Goolam Mahomed A, et al. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (the NExT Study). *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(10):1214-27.

31. Dooley KE, Rosenkranz SL, Conradie F, Moran L, Hafner R, von Groote-Bidlingmaier F, et al. QT effects of bedaquiline, delamanid, or both in patients with rifampicin-resistant tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(7):975-83.

32. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2021 2022 [03.07.2023]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2021.pdf?__blob=publicationFile.

33. Janssen-Cilag GmbH. Excel-Sheet Berechnungsschritte zur Ableitung der Zielpopulation (Tabelle 3-5). 2023.

34. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenersicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Mai 2023 2023 [03.07.2023]. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Mai_2023_bf.pdf.

35. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2021), Geschlecht, Stand: Februar 2023 2023 [15.02.2023]. Available from: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabellen&selectionname=12411*##abreadcrumb.

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 3-16 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 Tabelle 3-6 bis Tabelle 3-16 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3.2). 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 3-9: 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) |
|---|---|--|--|---|
| Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel) | Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. | Woche 1-2: täglich Woche 3-24: 3x wöchentlich | 80 Behandlungen in 168 Tagen | 1 |
| <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> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung basieren auf der Fachinformation von Bedaquilin (1). Bedaquilin ist u.a. indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der MDR-TB, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Die Behandlung mit Bedaquilin erfolgt

- in Woche 1-2 täglich mit einer Dosierung von 400 mg und
- in Woche 3-24 dreimal pro Woche mit einer Dosierung von 200 mg.

Die Therapie mit Bedaquilin wird über 24 Wochen durchgeführt. Daraus ergeben sich pro Jahr 80 Behandlungstage innerhalb einer Behandlungsdauer von 168 Tagen pro Patienten. Gemäß Fachinformation muss Bedaquilin als Kombinationstherapie mit mindestens drei Arzneimitteln eingesetzt werden. Sind keine In-vitro-Resistenztest-Ergebnisse verfügbar, kann die

Behandlung mit Bedaquilin in Kombination mit mindestens vier anderen Arzneimitteln initiiert werden (1).

Bei einer MDR-TB liegen mindestens Resistenzen gegen zwei Komponenten der Standardtherapie, nämlich gegen Rifampicin und Isoniazid vor. Die Leitlinie empfiehlt ein schrittweises Vorgehen zum Aufbau eines MDR-TB-Therapieregimes unter Berücksichtigung der bestehenden Resistenzsituation bei dem jeweiligen Patienten. Damit ist die Zusammenstellung eines MDR-TB-Therapieregimes hochgradig patientenindividuell. Aufgrund der Zulassungssituation gibt es nur eine geringe Auswahl an möglichen Kombinationspartnern, die zulassungskonform eingesetzt werden können.

Die Kostendarstellung im Rahmen dieses Dossiers zur Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die durch Bedaquilin entstehenden Kosten. Es ist anzumerken, dass die Behandlung der MDR-TB laut Fachinformation und den aktuellen Leitlinien immer eine patientenindividuelle Kombinationstherapie, zusammengesetzt aus mehreren wirksamen Medikamenten, sein muss. Dies entspricht ebenfalls der Auffassung des IQWiG (2).

Im Sinne der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde durch den G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, da es sich bei Bedaquilin um ein Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden handelt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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) |
|---|---|--|--|
| Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel) | Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi- drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR- TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. | Woche 1-2: täglich Woche 3-24: 3x wöchentlich | 80 Behandlungstage in 168 Tagen |
| <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 Patienten und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> | | | |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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.

Tabelle 3-11: 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) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|---|---|
| Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel) | Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. | 80 Behandlungstage in 168 Tagen Therapie-dauer | Woche 1-2: 400 mg täglich Woche 3-24: 3x wöchentlich 200 mg | <u>Amtliche DDD</u> : 86 mg oral 168 Tage x 86 mg = 14.448 mg |
| Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose; mg: Milligramm | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 Bedaquilin wurde die DDD der amtlichen ATC/DDD Klassifikation 2023 entnommen (3).

Bedaquilin

Die DDD für Bedaquilin ist mit 86 mg oral festgelegt. Die Therapie von Bedaquilin ist auf 168 Tage angelegt. Unter der Annahme, dass täglich eine DDD erforderlich ist, ergibt dies einen Verbrauch von 14.448 mg (1).

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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 |
|---|---|---|
| Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel) | SIRTURO®, 100 mg, 24 Tabletten: 3.719,39 € | 3.568,01 € [2,00 €; 149,38 €] |
| a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V b: Herstellerabschlag von 5% nach § 130a Abs. 1b SGB V mg: Milligramm | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach §130 SGB V in Höhe von 2,00 € und den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b SGB V.

Die Preise basieren auf dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. Juni 2023 (4).

Bedaquilin

Bedaquilin (Sirturo®, Janssen-Cilag) ist oral in der Wirkstärke 100 mg in der Packungsgröße N1 = 24 Stück verfügbar. Der Apothekenverkaufspreis für Bedaquilin beträgt 3.719,39 €. Nach Abzug der oben genannten Rabatte vom AVP ergeben sich Kosten in Höhe von 3.568,01 €.

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 3-13 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 3.2). 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 3-13: 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 |
|--|---|---|--|---|
| Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel) | Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig | entfällt | entfällt |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 Bedaquilin 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 Elektrokardiogramme (EKGs). Über diese Empfehlungen hinaus fallen laut Fachinformation keine weiteren Behandlungen für Bedaquilin und somit auch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: 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 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (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 3-15: 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 | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro |
|---|---|--|--|---|
| Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel) | Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig | entfällt | entfällt |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: 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 | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a |
|---|---|--|---|
| Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel) | Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. | 21.479,42 € | 902.135,65 € – 1.331.724,05 € |
| a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. | | | |

Zunächst wurde der Bedarf für eine Jahrestherapie mit Bedaquilin berechnet. Aus dem Jahresverbrauch wurde ermittelt, wie viele Packungen (auf die zweite Kommastelle gerundet) pro Patienten und Jahr benötigt werden. Diese Anzahl wurde wiederum mit dem Preis für eine Packung multipliziert, wobei der wirtschaftlichste Packungspreis verwendet wurde.

Die Preise pro Behandlung wurden auf die zweite Kommastelle gerundet dargestellt. Die Berechnungen für die Jahrestherapiekosten wurden mittels der gerundeten Preise pro Behandlung durchgeführt und auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet dargestellt. Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen in den Tabellen wurde jeweils mit den gerundeten Preisen weitergerechnet.

Die hier ausgewiesenen Kosten entstehen, wenn die gesamte Zielpopulation von 42 - 62 Patienten innerhalb eines Behandlungsjahres behandelt werden würde.

Bedaquilin

Tabelle 3-17: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Bedaquilin

| Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung | Jahresbedarf | Benötigte Anzahl Tabletten und Packungen | Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte) | Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte) |
|--|-----------------------------|--|--|---|
| 100 mg x 24 = 2.400 mg | 14.448 mg (amtliche DDD) | 144,48 = 6,02 Packungen | 3.568,01 € | 21.479,42€ [6,02 Packungen x 3.568,01 €] |

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 Bedaquilin 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 42 - 62 Patienten. Eine Unterteilung in Subgruppen liegt nicht vor.

Folgende Kontraindikationen sind in der Fachinformation aufgeführt:

Es wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, die Anwendung von Bedaquilin während der Schwangerschaft zu vermeiden. Zur Anwendung von Bedaquilin bei Schwangeren liegen bisher begrenzte Erfahrungen vor.

Überdies sind in der Fachinformation von Bedaquilin unter Abschnitt 4.4 und 4.5 Wirkstoffe aufgeführt, deren gemeinsame Gabe mit Bedaquilin nicht empfohlen ist. Es ist davon auszugehen, dass die Versorgungsanteile jedoch nicht als relevant zu erachten sind, da im individuellen Fall Therapiealternativen zur Verfügung stehen.

Die Behandlung mit Sirturo® muss abgebrochen werden, wenn sich

- eine klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie und / oder

- ein QTcF-Intervall von > 500 ms (bestätigt durch wiederholte EKGs)

entwickelt (1).

Die MDR-TB-Behandlung mit Bedaquilin ist sowohl ambulant als auch stationär durchführbar. Aufgrund der hohen Komplexität wird die Behandlung der MDR-TB üblicherweise in spezialisierten Zentren stationär eingeleitet. Der Patient wird in dieser Zeit bei hoher Infektiosität isoliert. Eine Entlassung und Weiterbehandlung im ambulanten Setting kann erfolgen, sobald der Patient keine Ansteckungsgefahr mehr darstellt und gewährleistet ist, dass die Therapie ambulant fortgesetzt werden kann (5).

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.

Aufgrund der oben dargestellten Überlegungen ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten geringer anzunehmen sind als in Abschnitt 3.3.5 dargestellt.

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.

Die Apothekenpreise der berücksichtigten Arzneimittel wurden der Lauer Taxe zum Stichtag 15. Juni 2023 entnommen.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, Tagesdosis und Packungsgröße mit der jeweiligen Wirkstoffmenge und zu weiteren notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen entnommen.

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. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation SIRTURO® 20 mg/100 mg Tabletten. Stand: Februar 2023 2023 [03.07.2023]. Available from: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0028.pdf>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 749. Bedaquilin (multiresistente Tuberkulose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V 2019 [03.07.2023]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2904/2019-01-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Bedaquilin-D-433.pdf.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen 2023 [03.07.2023]. Available from: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2023.pdf?__blob=publicationFile.
4. Janssen-Cilag GmbH. Lauer-Taxe Online 4.0. Sirturo. 2023.
5. Schaberg T, Brinkmann F, Feiterna-Sperling C, Geerdes-Fenge H, Hartmann P, Häcker B, et al. Tuberkulose im Erwachsenenalter. Eine S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenenalter des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) 2022 [Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-019l_S2k_Tuberkulose-im-Erwachsenenalter_2022-12.pdf].

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.

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind den Fachinformationen von Sirturo® 20 mg und Sirturo® 100 mg Tabletten entnommen (1).

SIRTURO wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

Anforderungen an die Diagnostik:

Bei der Auswahl einer geeigneten Kombinationstherapie sind die WHO-Leitlinien zu berücksichtigen.

SIRTURO darf nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, gegen die sich das MDR-TB Patientenisolat *in vitro* als empfindlich erwiesen hat oder gegen die es wahrscheinlich empfindlich sein wird. Bezüglich der spezifischen Dosierungsempfehlungen sind die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit SIRTURO angewendet werden, heranzuziehen.

Resistenztest-Grenzwerte

Sobald verfügbar, muss ein Labor für medizinische Mikrobiologie dem behandelnden Arzt die Ergebnisse der In vitro-Resistenztests gegen die antibakteriellen Arzneimittel, die in den örtlichen Krankenhäusern angewendet werden, in periodischen Berichten übermitteln, die das Resistenzprofil der nosokomialen und ambulant erworbenen Erreger beschreiben. Diese Berichte sollen dem behandelnden Arzt helfen, eine Kombination antibakterieller Arzneimittel für die Behandlung auszuwählen (s. Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals:

Die Therapie mit SIRTURO muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von MDR-TB initiiert und überwacht werden.

Es wird empfohlen, SIRTURO unter direkter Überwachung [*directly observed therapy* (DOT)] anzuwenden.

Anforderungen an die Infrastruktur:

Es sind keine besonderen Erfordernisse in der Infrastruktur notwendig.

Aufklärung der Patienten

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, SIRTURO genau wie verschrieben über die gesamte Behandlungsdauer einzunehmen.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von SIRTURO ist in der untenstehenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3-18: Empfohlene Dosierung von SIRTURO bei Erwachsenen

| Population | Dosierungsempfehlung | |
|---------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | Woche 1 bis 2 | Woche 3 bis 24 ^a |
| Erwachsene (18 Jahre und älter) | 400 mg oral einmal täglich | 200 mg oral dreimal pro Woche |

^a=Mindestens 48 Stunden zwischen den Dosen

Die empfohlene Dosierung von SIRTURO bei Kindern und Jugendlichen (5 Jahre bis unter 18 Jahre) basiert auf dem Körpergewicht und ist in Tabelle 3-19 dargestellt.

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosierung von SIRTURO bei Kindern und Jugendlichen (5 Jahre bis unter 18 Jahre)

| Körpergewicht | Dosierungsempfehlung | |
|--|----------------------------|-------------------------------|
| | Woche 1 bis 2 | Woche 3 bis 24 ^a |
| Größer oder gleich 15 kg bis weniger als 20 kg | 160 mg oral einmal täglich | 80 mg oral dreimal pro Woche |
| Größer oder gleich 20 kg bis weniger als 30 kg | 200 mg oral einmal täglich | 100 mg oral dreimal pro Woche |
| Größer oder gleich 30 kg | 400 mg oral einmal täglich | 200 mg oral dreimal pro Woche |

^a=Mindestens 48 Stunden zwischen den Dosen

Anforderungen an die Behandlungsdauer und bei Auslassen einer Dosierung

Die gesamte Behandlungsdauer mit SIRTURO beträgt 24 Wochen. Die Datenlage zu einer längeren Behandlungsdauer ist sehr begrenzt. Wenn die Behandlung mit SIRTURO für eine Dauer von mehr als 24 Wochen als notwendig erachtet wird, um eine kurative Behandlung zu erzielen, kann eine längere Therapiedauer unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, SIRTURO genau wie verschrieben über die gesamte Behandlungsdauer einzunehmen.

Wenn während der ersten zwei Behandlungswochen eine Dosis ausgelassen wurde, sollten die Patienten die ausgelassene Dosis nicht mehr einnehmen, sondern mit dem gewohnten Dosierungsschema am nächsten Tag fortfahren.

Wenn von Woche drei an eine Dosis ausgelassen wurde, sollten die Patienten die ausgelassene Dosis so bald wie möglich einnehmen und dann das Dosierungsschema mit drei Einnahmen pro Woche wieder aufnehmen. Die Gesamtdosis von SIRTURO über einen Zeitraum von 7 Tagen sollte die empfohlene Wochendosis nicht überschreiten (mit mindestens 24 Stunden zwischen jeder Einnahme).

Erforderliche kurz-/langfristige Überwachungsmaßnahmen

EKG/Elektrolytbestimmungen

Da Bedaquilin das QTc-Intervall verlängert, sollte vor Behandlungsbeginn mit Bedaquilin und danach mindestens einmal monatlich ein Elektrokardiogramm (EKG) gemacht werden. Serum-Kalium-, -Calcium- und -Magnesiumwerte sollten vor Behandlungsbeginn bestimmt und bei Abweichungen von den Normwerten korrigiert werden. Bei Nachweis einer QT-Verlängerung, sollten die Elektrolyte weiterhin überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8 der Fachinformation).

Wird Bedaquilin zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet, die das QT-Intervall verlängern (einschließlich Delamanid und Levofloxacin), kann eine additive oder synergistische Wirkung auf die QT-Verlängerung nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist bei der Verschreibung von Bedaquilin zusammen mit Arzneimitteln mit bekanntem Risiko einer QT-Verlängerung Vorsicht geboten. Im Falle einer notwendigen gleichzeitigen Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Bedaquilin wird eine klinische Überwachung, einschließlich EKGs in regelmäßigen Abständen, empfohlen.

Falls eine gleichzeitige Anwendung von Clofazimin und Bedaquilin notwendig ist, wird eine klinische Überwachung, einschließlich EKGs in regelmäßigen Abständen, empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Bei Auftreten einer Synkope sollte zwecks Ausschlusses einer QT-Verlängerung ein Elektrokardiogramm durchgeführt werden.

Symptome und Laborwerte

In klinischen Studien bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten wurden während der Behandlung mit SIRTURO und der Basistherapie Erhöhungen der Transaminasen oder Aminotransferasen begleitet von Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN (*upper limit of normal*, oberer Normalwert) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten während des gesamten Behandlungsverlaufs überwacht werden, da Erhöhungen der Leberenzym-Aktivitäten nur langsam auftraten und während der 24 Wochen graduell zunahmen. Symptome und Laborwerte ([AST (Aspartat-Aminotransferase), ALT (Alanin-Aminotransferase), alkalische Phosphatase und Bilirubin] sollten vor der Behandlung und monatlich sowie bei Bedarf während der Behandlung kontrolliert werden.

Bedingungen für Therapieabbrüche und/oder Unterbrechungen

Die Behandlung mit SIRTURO muss abgebrochen werden, wenn der Patient Folgendes entwickelt:

- eine klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie
- ein QTcF-Intervall von > 500 ms (bestätigt durch wiederholte EKGs).

Wenn AST oder ALT das 5 Fache des ULN überschreiten, sollte das Therapieschema überprüft und SIRTURO und/oder jedes hepatotoxische Arzneimittel der Basistherapie abgesetzt werden.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A4-Induktoren

Bedaquilin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit CYP3A4-Induktoren, kann die Plasma-Konzentrationen und therapeutische Wirksamkeit von Bedaquilin vermindern. Die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit mäßigen oder starken, systemisch angewendeten CYP3A4-Induktoren sollte deshalb vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformationen).

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin mit mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann die systemische Bedaquilin-Exposition und so möglicherweise auch das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Deshalb sollte die Kombination von Bedaquilin mit mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren, die über mehr als 14 aufeinander folgende Tage systemisch angewendet werden, vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, wird eine häufigere Kontrolle des EKGs und der Transaminasen empfohlen.

Mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infizierte Patienten

Klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei gleichzeitiger Anwendung von Bedaquilin und antiretroviralen Substanzen liegen nicht vor.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Wirksamkeit von Bedaquilin bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten, die keine antiretrovirale (ARV-)Therapie erhielten, vor. Bei allen untersuchten Patienten war die CD4+-Zellzahl über 250×10^6 Zellen/l ($n = 22$; siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Lactose-Intoleranz und Lactase-Mangel

SIRTURO 100 mg Tabletten

Die SIRTURO 100 mg Tablette enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten die SIRTURO 100 mg Tablette nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Elimination von Bedaquilin *in vivo* ist noch nicht vollständig beschrieben. CYP3A4 ist das CYP-Isoenzym, das *in vitro* an der Metabolisierung von Bedaquilin und der Bildung des *N*-Monodesmethyl-Metaboliten (M2) hauptsächlich beteiligt ist. Die renale Ausscheidung von Bedaquilin ist vernachlässigbar. Bedaquilin und M2 sind keine Substrate oder Inhibitoren des P-Glykoproteins.

CYP3A4-Induktoren

Die Bioverfügbarkeit von Bedaquilin kann während der gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Induktoren vermindert sein.

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einer Einzeldosis Bedaquilin und einmal täglich angewendetem Rifampicin (einem starken Induktor) war die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit (AUC) bei gesunden erwachsenen Probanden um 52 % [90 % KI (-57; -46)] vermindert. Wegen der Möglichkeit einer verminderten therapeutischen Wirksamkeit von Bedaquilin aufgrund einer Abnahme der systemischen Exposition sollte die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin mit mäßigen oder starken, systemisch angewendeten CYP3A4-Induktoren (z. B. Efavirenz, Etravirin, Rifamycine einschließlich Rifampicin, Rifapentin und Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) vermieden werden.

CYP3A4-Inhibitoren

Die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit kann während der gleichzeitigen Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren erhöht sein.

Die kurze gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin und Ketoconazol (einem potenten CYP3A4-Inhibitor) erhöhte die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit (AUC) bei gesunden erwachsenen Probanden um 22 % [90 % KI (12; 32)]. Ein ausgeprägterer Effekt auf Bedaquilin könnte bei einer längeren gleichzeitigen Anwendung von Bedaquilin und Ketoconazol oder anderen CYP3A4-Inhibitoren beobachtet werden.

Es liegen keine Sicherheitsdaten aus Bedaquilin-Studien mit Mehrfachgaben einer höheren als der empfohlenen Dosis vor. Aufgrund des potentiellen Nebenwirkungsrisikos durch eine erhöhte systemische Exposition, sollte eine längere gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin und systemisch angewendeten, mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Erythromycin, Fluconazol, Clarithromycin, Ketoconazol, Ritonavir) über einen Zeitraum von mehr als 14 aufeinander folgenden Tagen, vermieden werden. Bei Notwendigkeit einer gleichzeitigen Verabreichung wird eine häufigere EKG- und Transaminasen-Kontrolle empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Andere Arzneimittel gegen Tuberkulose

Eine kurze gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin und Isoniazid/Pyrazinamid verursachte bei gesunden erwachsenen Probanden keine klinisch signifikanten Änderungen der Bioverfügbarkeiten (AUC) von Bedaquilin, Isoniazid oder Pyrazinamid. Bei gleichzeitiger Anwendung von Bedaquilin ist keine Dosis-Anpassung von Isoniazid oder Pyrazinamid erforderlich.

In placebokontrollierten klinischen Studien an Patienten mit MDR-TB, verursacht durch *Mycobacterium tuberculosis* mit Multiresistenz, wurden keine bedeutenden Auswirkungen auf

die Pharmakokinetik von Ethambutol, Kanamycin, Pyrazinamid, Ofloxacin oder Cycloserin durch die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin beobachtet.

Antiretrovirale Arzneimittel

In einer Wechselwirkungsstudie mit einer Einzeldosis Bedaquilin und Mehrfachdosen Lopinavir/Ritonavir bei Erwachsenen war die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit (AUC) um 22 % [90 % KI (11; 34)] erhöht. Ein ausgeprägterer Effekt auf die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit im Plasma könnte bei einer längeren gleichzeitigen Anwendung mit Lopinavir/Ritonavir beobachtet werden. Publierte Daten über erwachsene Patienten, die Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie gegen Arzneimittel-resistente Tuberkulose erhielten und gleichzeitig mit Lopinavir-/Ritonavir-haltiger ART behandelt wurden, haben gezeigt, dass die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit (AUC) über 48 Stunden um das annähernd Zweifache erhöht war. Diese Erhöhung ist wahrscheinlich auf Ritonavir zurückzuführen. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt, kann SIRTURO mit Vorsicht gleichzeitig mit Lopinavir/Ritonavir angewendet werden. Es ist davon auszugehen, dass die Bedaquilin-Bioverfügbarkeit im Plasma bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Ritonavir-geboosterten HIV-Protease-Inhibitoren erhöht ist. Im Fall einer gleichzeitigen Behandlung mit Lopinavir/Ritonavir oder anderen Ritonavir-geboosterten HIV-Protease-Inhibitoren wird keine Änderung der Bedaquilin-Dosierung empfohlen. Es gibt keine Daten, die eine geringere Bedaquilin-Dosis unter diesen Umständen unterstützen.

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Bedaquilin und Mehrfachdosen von Nevirapin bei Erwachsenen verursachte keine klinisch signifikanten Änderungen der Bioverfügbarkeit von Bedaquilin. Klinische Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Bedaquilin und antiretroviralen Substanzen bei erwachsenen Patienten mit HIV und MDR-TB, verursacht durch *Mycobacterium tuberculosis* mit Multiresistenz, liegen nicht vor (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Efavirenz ist ein mäßiger Induktor der CYP3A4-Aktivität. Eine gleichzeitige Anwendung mit Bedaquilin könnte in einer verminderten Bedaquilin-Bioverfügbarkeit und einem Wirksamkeitsverlust resultieren und wird daher nicht empfohlen.

QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel

Es liegen nur begrenzte Informationen zu potentiellen pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Bedaquilin und Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, vor. In einer Wechselwirkungsstudie mit Bedaquilin und Ketoconazol bei Erwachsenen wurde nach wiederholter Dosierung einer Kombination von Bedaquilin und Ketoconazol eine größere Auswirkung auf das QTc-Intervall beobachtet als nach wiederholter Dosierung der einzelnen Arzneimittel. Ein additiver oder synergistischer Effekt auf die QT-Verlängerung durch Bedaquilin bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern, kann nicht ausgeschlossen werden, weshalb häufige EKG-Kontrollen empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

QT-Intervall und gleichzeitige Anwendung von Clofazimin

In einer offenen Phase-IIb-Studie war die mittlere QTcF bei den 17 erwachsenen Patienten, die gleichzeitig Clofazimin erhielten, in Woche 24 länger (mittlere Änderung vom Referenzwert um 31,9 ms) als bei den Patienten, die in Woche 24 kein Clofazimin erhielten (mittlere Änderung vom Referenzwert um 12,3 ms) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Weitere Hinweise

Anwendung:

SIRTURO sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, da die Einnahme mit einer Mahlzeit die orale Bioverfügbarkeit um ca. das 2-Fache erhöht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Es gibt eine Art der Anwendung der SIRTURO 100 mg Tablette und vier verschiedene Arten der Anwendung der SIRTURO 20 mg Tablette. Jede Art der Anwendung erfordert die Einnahme von SIRTURO zusammen mit einer Mahlzeit.

SIRTURO 20 mg Tabletten

Anwendung der 20 mg Tabletten bei Patienten, die ganze Tabletten schlucken **können**:

SIRTURO 20 mg Tabletten sollen ganz oder entlang der funktionellen Bruchkerbe geteilt in zwei gleichen Hälften mit Wasser geschluckt und zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Anwendung der 20 mg Tabletten bei Patienten, die ganze Tabletten **nicht** schlucken **können**:

In Wasser dispergiert und mit einem Getränk oder Weichkost eingenommen

Bei Patienten, die Schwierigkeiten haben, ganze Tabletten zu schlucken, kann die SIRTURO 20 mg Tablette in Wasser dispergiert angewendet werden. Zur Erleichterung der Einnahme kann die in Wasser dispergierte Mischung mit einem Getränk (z. B. Wasser, Milchprodukt, Apfelsaft, Orangensaft, Cranberrysaft oder kohlenensäurehaltiges Getränk) oder Weichkost (z. B. Joghurt, Apfelmus, Bananenpüree oder Haferbrei) wie folgt weiter vermenget werden:

- Tabletten in Wasser (maximal 5 Tabletten in 5 ml Wasser) in einem Trinkbecher dispergieren.
- Den Inhalt des Bechers gut mischen, bis die Tabletten vollständig dispergiert sind, und dann den Inhalt des Bechers sofort oral zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen. Um die Einnahme zu erleichtern, kann die in Wasser dispergierte Mischung mit mindestens

5 ml Getränk oder 1 Teelöffel Weichkost weiter gemischt und dann der Inhalt des Bechers sofort eingenommen werden.

- Wenn für die Gesamtdosis mehr als 5 Tabletten erforderlich sind, die obigen Zubereitungsschritte mit der entsprechenden Anzahl zusätzlicher Tabletten wiederholen, bis die gewünschte Dosis erreicht ist.
- Um sicherzustellen, dass keine Tablettenreste im Becher zurückbleiben, mit einem Getränk spülen oder weitere Weichkost hinzufügen und den Becherinhalt sofort einnehmen.

Zerkleinert und mit Weichkost gemischt

Die SIRTURO 20 mg Tablette kann unmittelbar vor der Anwendung zerkleinert und mit Weichkost (z. B. Joghurt, Apfelmus, Bananenpüree oder Haferbrei) gemischt und eingenommen werden. Um sicherzustellen, dass keine Tablettenreste im Behältnis zurückbleiben, weitere Weichkost hinzufügen und den Inhalt sofort einnehmen.

Informationen zur Anwendung über eine Ernährungssonde finden Sie in Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

SIRTURO 100 mg Tabletten

SIRTURO 100 mg Tabletten sollen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

Besondere Patientengruppen:

Ältere Menschen (> 65 Jahre)

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (n = 2) mit der Therapie von SIRTURO bei älteren Patienten vor.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von SIRTURO erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Dennoch muss SIRTURO bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Da SIRTURO bisher nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht wurde, wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse

erforderlich macht, sollte SIRTURO mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SIRTURO bei Kindern im Alter unter 5 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 15 kg ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

SIRTURO kann in das Behandlungsregime von Kindern im Alter von 5 Jahren oder älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher MDR-TB-Erkrankung aufgenommen werden, deren Diagnose aufgrund klinischer Anzeichen und Symptomen einer pulmonalen MDR-TB-Erkrankung erfolgte, die in einem entsprechenden epidemiologischen Kontext steht und mit internationalen/lokalen Leitlinien übereinstimmt (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Bedaquilin bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien gab es keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen auf die Reproduktion (siehe Abschnitt 5.3).

Dennoch ist als Vorsichtsmaßnahme die Anwendung von SIRTURO während der Schwangerschaft zu vermeiden, es sei denn, der Nutzen der Therapie wird gegenüber den Risiken als größer erachtet.

Stillzeit

Bedaquilin geht in die Muttermilch über. In den wenigen veröffentlichten Literaturberichten wird über höhere Bedaquilin-Konzentrationen in der Muttermilch als im mütterlichen Plasma berichtet. Bei einem gestillten Säugling war die Bedaquilin-Konzentration im Plasma ähnlich hoch wie die mütterliche Plasmakonzentration; die Mutter hatte eine hohe Bedaquilin-Konzentration in der Muttermilch, mit einem Verhältnis von Milch zu Plasma von 14:1. Dies stimmt mit Daten aus Tierstudien überein (siehe Abschnitt 5.3). Die verfügbaren Informationen deuten darauf hin, dass die systemische Exposition bei gestillten Säuglingen ähnliche Werte erreichen kann, wie sie bei den mit Bedaquilin behandelten stillenden Müttern beobachtet wurden. Die klinischen Konsequenzen dieser Exposition sind nicht bekannt. Frauen, die mit Bedaquilin behandelt werden, sollten nicht stillen.

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Bedaquilin auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Bei weiblichen Ratten gab es unter Behandlung mit Bedaquilin keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität, bei männlichen Ratten wurden jedoch einige Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:

Bedaquilin kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei einigen Patienten, die Bedaquilin einnehmen, wurde über Schwindel berichtet. Dies sollte bei der Beurteilung von Patienten im Hinblick auf ihre Verkehrstüchtigkeit und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Gegenanzeigen:

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von SIRTURO vor bei:

- extrapulmonaler Tuberkulose (z. B. des zentralen Nervensystems, der Knochen)
- Infektionen durch andere Mykobakterien als *Mycobacterium tuberculosis*
- latenter Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*

Es liegen keine Daten zur Anwendung von SIRTURO als Teil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der Tuberkulose verursacht durch arzneimittlempfindliche *Mycobacterium tuberculosis* vor.

Bedaquilinresistenz

Um der Entwicklung einer Bedaquilinresistenz vorzubeugen, darf Bedaquilin nur in einer für die MDR-TB-Behandlung geeigneten Kombinationstherapie verwendet werden, die von offiziellen Leitlinien, wie die der WHO, empfohlen wird.

Mortalität

In der 120-wöchigen Studie C208, in der SIRTURO über 24 Wochen in Kombination mit einer Basistherapie bei Erwachsenen angewendet wurde, kam es in der SIRTURO Behandlungsgruppe zu mehr Todesfällen als in der Placebo-Gruppe (siehe Abschnitt 5.1). Das Ungleichgewicht der Todesfälle ist ungeklärt, ein Kausalzusammenhang mit der SIRTURO Behandlung ist nicht gesichert. Für zusätzliche Informationen zu Todesfällen in der Studie C209 siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Kardiovaskuläre Sicherheit

Da Bedaquilin das QTcIntervall verlängert, sollte vor Behandlungsbeginn mit Bedaquilin und danach mindestens einmal monatlich ein Elektrokardiogramm (EKG) gemacht werden. Serum-Kalium-, Calcium- und Magnesiumwerte sollten vor Behandlungsbeginn bestimmt und bei

Abweichungen von den Normwerten korrigiert werden. Bei Nachweis einer QT-Verlängerung, sollten die Elektrolyte weiterhin überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8 der Fachinformation).

Wird Bedaquilin zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet, die das QT-Intervall verlängern (einschließlich Delamanid und Levofloxacin), kann eine additive oder synergistische Wirkung auf die QT-Verlängerung nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist bei der Verschreibung von Bedaquilin zusammen mit Arzneimitteln mit bekanntem Risiko einer QT-Verlängerung Vorsicht geboten. Im Falle einer notwendigen gleichzeitigen Verabreichung solcher Arzneimittel zusammen mit Bedaquilin wird eine klinische Überwachung, einschließlich EKGs in regelmäßigen Abständen, empfohlen.

Falls eine gleichzeitige Anwendung von Clofazimin und Bedaquilin notwendig ist, wird eine klinische Überwachung, einschließlich EKGs in regelmäßigen Abständen, empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die Initiierung einer Behandlung mit SIRTURO wird unter folgenden Umständen nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen von Bedaquilin überwiegt die potentiellen Risiken:

- bei Herzinsuffizienz
- bei mit der Fridericia-Formel korrigiertem QT-Intervall (QTcF) > 450 ms (bestätigt durch wiederholte EKGs)
- bei angeborener QTV-erlängerung in der Eigen- oder Familienanamnese
- bei bestehender oder anamnestischer Hypothyreose
- bei bestehender oder anamnestischer Bradyarrhythmie
- bei Torsade-de-pointes-Tachykardien in der Anamnese
- bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluorochinolon-Antibiotika, die ein Potential für eine signifikante QT-Verlängerung aufweisen (d.h. Gatifloxacin, Moxifloxacin und Sparfloxacin)
- bei Hypokaliämie

Die Behandlung mit SIRTURO muss abgebrochen werden, wenn der Patient Folgendes entwickelt:

- eine klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie
- ein QTcF-Intervall von > 500 ms (bestätigt durch wiederholte EKGs).

Bei Auftreten einer Synkope sollte zwecks Ausschluss einer QT-Verlängerung ein Elektrokardiogramm durchgeführt werden.

Hepatische Sicherheit

In klinischen Studien mit Erwachsenen und Kindern wurden während der Behandlung mit SIRTURO und der Basistherapie Erhöhungen der Transaminasen oder Aminotransferasen begleitet von Gesamtbilirubin ≥ 2 x ULN (*upper limit of normal*, oberer Normalwert) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten während des gesamten Behandlungsverlaufs überwacht werden, da Erhöhungen der Leberenzym-Aktivitäten nur langsam auftraten und während der 24 Wochen graduell zunahm. Symptome und Laborwerte (AST, ALT, alkalische Phosphatase und Bilirubin) sollten vor der Behandlung und monatlich sowie bei Bedarf während der Behandlung kontrolliert werden. Wenn AST oder ALT das 5-Fache des ULN überschreiten, sollte das Therapieschema überprüft und SIRTURO und/oder jedes hepatotoxische Arzneimittel der Basistherapie abgesetzt werden.

Andere hepatotoxische Arzneimittel und Alkohol sollten während der Behandlung mit SIRTURO vermieden werden, besonders bei Patienten mit verminderter hepatischer Funktion.

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht zwischen 30 und 40 kg wird eine durchschnittlich höhere Exposition im Vergleich zu erwachsenen Patienten erwartet (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Dies könnte mit einem erhöhten Risiko einer QT-Verlängerung oder Hepatotoxizität verbunden sein.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex IIB des EPAR „Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe oder den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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 107 c 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.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP 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).

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

| Beschreibung | Fällig am |
|---|---|
| Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in unterschiedlichen Therapieregimen mit Bedaquilin im Vergleich zu denjenigen ohne Bedaquilin (konfirmatorische Phase III Studie) gemäß einem genehmigten Protokoll evaluieren. | <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Studienstatusberichte im Rahmen der jährlichen Verlängerungsanträge • Finale Analyse – klinischer Studienbericht 4Q 2023 |

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind) zum EPAR erstellt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Die Maßnahmen zur Risikominimierung (engl. Proposed Risk Minimization Activities) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben (2).

Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels und Aktivitäten zur Minimierung oder weiterer Charakterisierung der Risiken

Wichtige Risiken von SIRTURO, zusammen mit Maßnahmen zur Minimierung dieser Risiken und den vorgeschlagenen Studien, um mehr über die Risiken von SIRTURO zu erfahren, werden im Folgenden beschrieben.

Maßnahmen zur Minimierung der für Arzneimittel festgestellten Risiken können sein:

- Spezifische Informationen, wie Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Hinweise zur korrekten Anwendung in der Packungsbeilage und in der Fachinformation, die an die Patienten und medizinisches Fachpersonal adressiert sind.
- Wichtige Hinweise auf der Verpackung des Arzneimittels;

- Die zugelassene Packungsgröße – die Menge an Arzneimittel in einer Packung wurde so gewählt, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel korrekt angewendet wird;
- Der Rechtsstatus des Arzneimittels – die Art und Weise, wie ein Arzneimittel an den Patienten abgegeben wird (z. B. mit oder ohne Rezept) kann helfen, die Risiken zu minimieren.

Zusammen bilden diese Maßnahmen routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung.

Zusätzlich zu diesen Maßnahmen werden kontinuierlich Informationen über Nebenwirkungen gesammelt, regelmäßig analysiert, einschließlich der Bewertung des *Periodic Safety Update Report* (PSUR), so dass bei Bedarf sofortige Maßnahmen ergriffen werden können. Diese Maßnahmen bilden Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten.

Wenn wichtige Informationen, die den sicheren Gebrauch von SIRTURO beeinträchtigen können, noch nicht vorliegen, werden sie unter „fehlende Informationen“ unten aufgelistet.

Liste der wichtigsten Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige Risiken von SIRTURO sind Risiken, die ein spezielles Risikomanagement erfordern, um das Risiko weiter zu untersuchen oder zu minimieren, damit das Arzneimittel sicher angewendet werden kann. Wichtige Risiken können als identifiziert oder potentiell angesehen werden. Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die ein ausreichender Nachweis für einen Zusammenhang mit dem Einsatz von SIRTURO vorliegt. Potenzielle Risiken sind Bedenken, bei denen aufgrund der verfügbaren Daten ein Zusammenhang mit der Verwendung dieses Arzneimittels möglich ist, dieser Zusammenhang aber noch nicht etabliert wurde und einer weiteren Bewertung bedarf. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und gesammelt werden müssen (z. B. über die langfristige Verwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-20: Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

| Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen | |
|---|---|
| Wichtige identifizierte Risiken | QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm Erhöhung der Transaminasen |
| Wichtige potenzielle Risiken | Schwere Hepatotoxizität Pankreatitis Myopathie Myokardschädigungen |
| Fehlende Informationen | Langzeitauswirkungen von Bedaquilin auf die Mortalität Anwendung bei Patienten, die starke Inhibitoren von arzneimittelabbauenden Enzymen anwenden Verlängerte Behandlungsdauer |

Zusammenfassung der wichtigen Risiken

Tabelle 3-21: Risikominimierende Maßnahmen / Zusammenfassung

| Wichtiges identifiziertes Risiko: QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm | |
|--|---|
| Maßnahmen zur Risikominimierung | <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Abschnitt 4.5 der Fachinformation; • Abschnitt 4.8 der Fachinformation; • Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation; • Empfehlungen zur EKG-Überwachung, die Anwendung von SIRTURO bei Patienten mit einem oder mehr Risikofaktoren für die Verlängerung des QT-Intervalls und die Überwachung von Elektrolyten sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten; • Hinweise zur Anwendung von SIRTURO bei Patienten mit klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmie oder einem QTcF-Intervall von > 500 ms (bestätigt durch Wiederholungs-EKG) sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten; • Die Empfehlung zur Durchführung eines EKG bei Synkopen ist im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten; • Warnhinweise betreffend gleichzeitige Anwendung von SIRTURO mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, sind in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Fachinformation enthalten; • Empfehlungen zur EKG (QT-Intervall)-Überwachung im Falle einer absichtlichen oder versehentlichen Überdosierung sind im Abschnitt 4.9 der Fachinformation enthalten; • Warnhinweise für Patienten, die eine abnormale Herzmessung (EKG) oder Herzinsuffizienz hatten, die eine persönliche oder familiäre Vorgeschichte eines Herzproblems haben, das als „kongenitales langes QT-Syndrom“ bezeichnet wird, oder die ohnmächtig werden, sind inbegriffen in den Abschnitten 2 und 4 der Gebrauchsinformation; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. |
| Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten | <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • STREAM STAGE II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023. • Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung. |
| Wichtiges identifiziertes Risiko: Erhöhung der Transaminasen | |
| Maßnahmen zur Risikominimierung | <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Abschnitt 4.8 der Fachinformation; |

| Wichtiges identifiziertes Risiko: QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 5.3 der Fachinformation; • Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation; • Empfehlungen zur Anwendung von SIRTURO, einschließlich Dosisanpassungen, bei Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Leberinsuffizienz sind in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der Fachinformation enthalten; • Warnhinweise betreffend gleichzeitige Anwendung von SIRTURO mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln und Alkohol sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten; • Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion finden Sie im Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Empfehlungen zur Bewertung und zu Maßnahmen bei erhöhten Transaminasen sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten; • Ein Warnhinweis für Patienten, die an Lebererkrankungen leiden oder regelmäßig Alkohol trinken, ist im Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthalten; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. |
| Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten | <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • STREAM STAGE II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023. • Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung. |
| Wichtiges potentielles Risiko: Schwere Hepatotoxizität | |
| Maßnahmen zur Risikominimierung | <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Abschnitt 4.8 der Fachinformation; • Abschnitt 5.3 der Fachinformation; • Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation; • Empfehlungen zur Anwendung von SIRTURO, einschließlich Dosisanpassungen, bei Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Leberinsuffizienz sind in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der Fachinformation enthalten; • Warnhinweise betreffend gleichzeitige Anwendung von SIRTURO mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln und Alkohol sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten; • Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion finden Sie im Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Empfehlungen zur Bewertung und zu Maßnahmen bei erhöhten Transaminasen sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten; • Eine Warnhinweis für Patienten, die an Lebererkrankungen leiden oder regelmäßig Alkohol trinken, ist im Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthalten; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. |

| | |
|--|---|
| Wichtiges identifiziertes Risiko: QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm | |
| | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Keine. |
| Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten | Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> STREAM STAGE II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023. Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung. |
| Wichtiges potentielles Risiko: Pankreatitis | |
| Maßnahmen zur Risikominimierung | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 5.3 der Fachinformation; Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Keine. |
| Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten | Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> STREAM STAGE II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023. Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung. |
| Wichtiges potentielles Risiko: Myopathie | |
| Maßnahmen zur Risikominimierung | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.8 der Fachinformation; Abschnitt 5.3 der Fachinformation; Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation; Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Keine. |
| Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten | Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> STREAM STAGE II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023. Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung. |
| Wichtiges potentielles Risiko: Myokardschädigungen | |
| Maßnahmen zur Risikominimierung | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 5.3 der Fachinformation; Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Keine. |
| Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten | Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: |

| | |
|--|---|
| Wichtiges identifiziertes Risiko: QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • STREAM STAGE II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023. • Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung. |
| Fehlende Informationen: Langzeitauswirkungen von Bedaquilin auf die Mortalität | |
| Maßnahmen zur Risikominimierung | <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.1 der Fachinformation; • Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Abschnitt 5.1 der Fachinformation; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. |
| Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten | <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • STREAM STAGE II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023. • Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung. |
| Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten, die starke Inhibitoren von arzneimittelabbauenden Enzymen anwenden | |
| Maßnahmen zur Risikominimierung | <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Abschnitt 4.5 der Fachinformation; • Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation; • Warnhinweise zur Co-administration von SIRTURO mit mäßigen oder starken Cytochrom P450 (CYP)3A4-Inhibitoren sind in der Fachinformation Abschnitt 4.4 enthalten; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. |
| Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten | <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • STREAM STAGE II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023; • Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung. |
| Fehlende Informationen: Verlängerte Behandlungsdauer | |
| Maßnahmen zur Risikominimierung | <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation; • Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation; • Empfehlungen zur Einleitung und Überwachung der SIRTURO-Behandlung durch einen in der Behandlung von |

| Wichtiges identifiziertes Risiko: QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm | |
|--|---|
| | <p>MDR-TB erfahrenen Arzt sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung zur Dosierung ist im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. |
| Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten | <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • STREAM STAGE II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023. • Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung. |

II.C. Entwicklungsplan nach der Genehmigung

II.C.1. Studien, die Bedingungen für die Zulassung sind

Die folgende Studie ist Bedingungen für die Zulassung:

Konfirmatorische Phase-III-Studie STREAM STAGE 2 – Die Bewertung eines Standardbehandlungsschemas von Anti-Tuberkulose-Medikamenten für Patienten mit MDR-TB.

Zweck der Studie: Es sollten die Wirksamkeit und Sicherheit, einschließlich der Mortalität, des angepassten „Bangladesch“-Schemas und von Bedaquilin in Kombination mit dem BR untersucht werden, gefolgt von einer behandlungsfreien Nachuntersuchung.

II.C.2. Weitere Studien zum Entwicklungsplan nach der Zulassung

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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 Bedaquilin wurden der Fachinformation sowie der SmPC von Sirturo® entnommen (1, 3). Zusätzliche Angaben entstammen dem EU-RMP für Bedaquilin (2).

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. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation SIRTURO® 20 mg/100 mg Tabletten. Stand: Februar 2023 2023 [03.07.2023]. Available from: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0028.pdf>.
2. European Medicines Agency (EMA). European Union Risk Management Plan SIRTURO (Bedaquiline). Version 9.1. 2021.
3. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Sirturo 2021 [03.07.2023]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sirturo-h-c-2614-x-0036-g-epar-assessment-report_en.pdf.

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 3-22 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 3-22 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 3-22: 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) |
|-----|-------------------------------------|--|--|
| | entfällt | entfällt | entfällt |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Entfällt.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, 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 3-22 bei.

Entfällt.

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

Entfällt.

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 Patientenpopulationen.

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.

Entfällt.

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.

Entfällt.