

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pretomanid (Dovprela®)

Viartis Germany GmbH

Modul 3 A

*Behandlung von Erwachsenen mit
pulmonaler MDR/RR-Tuberkulose*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	47
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	49
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	50
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	54
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	61
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	62
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	63
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	65
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	65
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	67
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	68

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	69
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	70

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: WHO-Einteilung der TB-Medikamente für die individualisierte Therapie der resistenten TB, angepasst an die Verfügbarkeit der Medikamente im deutschsprachigen Raum (2020).....	17
Tabelle 3-2: Angaben zur Prävalenz der Tuberkulose in Deutschland.....	25
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-4: Anteil der Patient:innen mit Resistenztestung gemäß RKI	27
Tabelle 3-5: Anzahl der Patient:innen mit bestätigter RR gemäß RKI.....	28
Tabelle 3-6: Anzahl der Patient:innen mit bestätigter pulmonaler RR-TB gemäß RKI	29
Tabelle 3-7: Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB.....	30
Tabelle 3-8: Erwachsene Patient:innen mit pulmonaler TB durch MTB gemäß RKI	30
Tabelle 3-9: Herleitung der Zielpopulation in der GKV	31
Tabelle 3-10: Fälle mit pulmonaler MDR-TB in erwachsenen Patient:innen gemäß InEK	32
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 2027-2031.....	34
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	48
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	49
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	49
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	67
Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	70

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der TB-Fallzahlen und -Inzidenz seit 2010	22
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der TB-Fallzahlen nach Geburtsland seit 2010	23
Abbildung 3: TB-Inzidenz nach Alter und Geschlecht, 2024	24
Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der RR/MDR-TB-Fallzahlen in Deutschland, 2015-2024 (alle Formen)	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>)
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
BPaL(M)	Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid, (Moxifloxacin)
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CT	Computertomografie
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
CYP	Cytochrom P450
DOT	Einnahme unter direkter Beobachtung (<i>Directly Observed Therapy</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10, deutsche Modifikation (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10, German Modification</i>)
IfSG	Infektionsschutzgesetz
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IU	<i>International Unit</i>
LPFV	<i>Last Patient First Visit</i>
LPI	<i>Last Patient In</i>
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MDR	Multiresistenz (<i>Multi Drug-Resistance</i>) Multiresistent (<i>Multi Drug-Resistant</i>)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NAT	Nukleinsäureamplifikationstests
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
NTM	Nicht-tuberkulöse Mykobakterien
OAT	Organische Anionen-Transporter
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PET	Positronenemissionstomografie
P-gp	P-Glykoprotein
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PZN	Pharmazentralnummer
QTcF	Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Rifampicin-Resistenz
SGB	Sozialgesetzbuch
TB	Tuberkulose
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Abkürzung	Bedeutung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
XDR	Extensiv resistent (<i>Extensively Drug-Resistant</i>)

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 GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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 die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V vorliegen.

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 auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen eines Reserveantibiotikums nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.

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.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bei der Tuberkulose (TB) handelt es sich um eine von Bakterien verursachte Infektionskrankheit. Sie stellt die weltweit häufigste Todesursache durch einen einzelnen bakteriellen Infektionserreger dar. Schätzungen zufolge ist weltweit etwa ein Viertel der Bevölkerung mit TB infiziert; jährlich werden etwa zehn Millionen Neuerkrankungen und mehr als eine Million Todesfälle verzeichnet. Am stärksten betroffen sind Länder in Südostasien, Afrika und der Westpazifikregion, während die niedrigsten Inzidenzen in Europa und Nordamerika auftreten. Besonders problematisch ist das zunehmende Auftreten von medikamentenresistenter TB. Schätzungsweise 400.000 Fälle von resistenter TB sind weltweit jährlich zu verzeichnen (1, 2).

Ätiologie und Pathogenese

Die TB wird durch Mykobakterien verursacht, wobei der häufigste Erreger beim Menschen das *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) ist. In der Regel erfolgt die Übertragung der Erreger von Mensch zu Mensch durch das Einatmen von erregerhaltigen Aerosolen, die von erkrankten Personen mit infektiöser (offener) TB ausgestoßen werden. Ob es zu einer Ansteckung kommt, ist dabei abhängig von der Häufigkeit, Enge und Dauer des Kontaktes sowie der Menge und Virulenz der eingeatmeten Erreger. Auch die Empfänglichkeit (Suszeptibilität) der exponierten Person spielt eine Rolle (2).

Gelangen TB-Erreger in die Lunge, werden sie zunächst von alveolaren Makrophagen aufgenommen, wo sie überleben und sich vermehren können. Dadurch wird eine lokale Immunantwort unter Beteiligung von Lymphozyten ausgelöst, welche die Erreger eliminieren oder durch die Bildung von Granulomen zumindest die weitere Ausbreitung der Infektion verhindern können (latente TB) (3). Die TB-Erreger persistieren jedoch innerhalb der Granulome und bei etwa 5-10% der latent Infizierten kommt es im Verlauf ihres Lebens zu einer Progression und dem Auftreten von Symptomen (aktive TB). In den ersten Jahren nach der Infektion ist das Risiko hierfür am höchsten. Bei immungeschwächten Personen, beispielsweise aufgrund einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), ist

das Risiko für die Entwicklung einer aktiven TB deutlich erhöht und die Zeit zwischen der Infektion und der Krankheitsentwicklung ist kürzer (2).

Symptomatik

Die Symptomatik der TB-Erkrankung ist davon abhängig, ob eine pulmonale oder extrapulmonale TB vorliegt. In mehr als 70% der Fälle manifestiert sich die Erkrankung als pulmonale TB. Leitsymptome sind Husten mit oder ohne (blutigen) Auswurf. Des Weiteren können Brustschmerzen und Atemnot sowie unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Fieber, vermehrtes Schwitzen oder Gewichtsverlust auftreten. Falls keine Behandlung erfolgt oder diese nicht erfolgreich ist, können im Verlauf der Erkrankung dauerhaft schwere Lungenschädigungen entstehen (2).

Eine extrapulmonale TB kann auf ein einzelnes Organ begrenzt sein oder verschiedene Organe betreffen (z. B. Lymphknoten, Harnwege, Knochen, Gelenke, Verdauungsorgane). Das klinische Bild ist bei diesen Patient:innen sehr vielfältig und durch organspezifische Beschwerden gekennzeichnet. Eine generalisierte Streuung der TB-Erreger bei Säuglingen oder Kleinkindern kann zu einer sogenannten Miliartuberkulose mit kleinen Krankheitsherden in verschiedenen Organen führen oder eine tuberkulöse Meningitis auslösen (2).

Resistenzen

Eine TB-Erkrankung kann schon zum Zeitpunkt der Infektion Resistenzen gegen ein oder mehrere Medikamente aufweisen (übertragene oder primäre Resistenz genannt). Zudem kann sich im Verlauf der Behandlung eine Resistenz entwickeln, insbesondere bei inadäquater Zusammenstellung der Therapie, unregelmäßiger Einnahme der Medikamente oder zu frühem Abbruch der Therapie (erworbene oder sekundäre Resistenz genannt) (4, 5). Die medikamentenresistente TB ist schwieriger zu behandeln als die medikamentenempfindliche TB. Daher geht sie mit einer höheren Mortalität und Morbidität sowie einer höheren Rate an Lungenschäden nach einer TB-Erkrankung einher (6).

Es wird zwischen verschiedenen Ausprägungen der Resistenz unterschieden: Multiresistenz (MDR), prä-extensive Resistenz (preXDR) und extensive Resistenz (XDR). Die MDR umfasst die Resistenz gegenüber mindestens Isoniazid und Rifampicin, den zwei wichtigsten Erstlinienmedikamenten. Sie wird oft mit der reinen Rifampicin-Resistenz (RR) zusammengefasst (RR/MDR), da beide Ausprägungen gleich behandelt werden (7, 8). Bei einer preXDR liegt zusätzlich eine Resistenz gegenüber einem der Fluorchinolone (Moxifloxacin, Levofloxacin) vor und bei der XDR sowohl gegenüber einem der Fluorchinolone als auch gegenüber Bedaquilin oder Linezolid (7, 8).

Im aktuellen Global Tuberculosis Report der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird der Anteil der RR/MDR-TB-Fälle unter den neu diagnostizierten Patient:innen in den Jahren 2015 bis 2024 mit 3,2% bis 4,7% angegeben. Unter den bereits vorbehandelten Patient:innen lag der Anteil in diesem Zeitraum zwischen 16 und 19%. Die höchsten Raten an RR/MDR-TB-Fällen traten dabei in Russland sowie in anderen Ländern Osteuropas und Zentralasiens auf (1).

Diagnose

Bevor die Therapie einer TB-Erkrankung begonnen werden kann, soll gemäß Empfehlung der deutschen S2k-Leitlinie eine umfassende Diagnostik durchgeführt werden, die auch eine Resistenztestung umfasst. Zunächst erfolgt eine sorgfältige Anamnese, unter anderem zu TB-Vorerkrankungen sowie anderen Begleiterkrankungen und zu Risikofaktoren für das Vorliegen einer resistenten TB (Herkunft, Vorbehandlung, Kontakt zu Personen mit resistenter TB oder Risikogruppen) (7). Zur Abklärung des Krankheitsbildes werden organspezifisch bildgebende Verfahren eingesetzt. Bei Verdacht auf eine pulmonale TB erfolgt primär eine Röntgenuntersuchung des Thorax (seltener eine Computertomografie [CT]-Untersuchung) während zur Diagnose extrapulmonaler TB-Erkrankungen auch andere Verfahren wie Sonografie, Magnetresonanztomografie (MRT) und Positronenemissionstomografie-CT (PET-CT) zur Anwendung kommen (2, 7).

Für den Erregernachweis wird in der Regel eine mikrobiologische, kulturelle und molekularbiologische Diagnostik anhand von Sputumproben bzw. Bronchialsekret durchgeführt, bei extrapulmonaler Manifestation hängt die Probenentnahme von der genauen Lokalisation ab (z. B. Urin, Pleuraexsudat, Liquor). Mikroskopisch lassen sich die Erreger bei etwa 50% der Patient:innen nach Anfärbung im Sputum schnell nachweisen, es ist jedoch keine Unterscheidung zwischen MTB und nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) möglich. Auch die Vermehrungsfähigkeit der Bakterien kann nicht festgestellt werden. Daher wird zusätzlich eine kulturelle Untersuchung durchgeführt, die jedoch aufgrund der langen Generationszeit der Erreger mehrere Wochen in Anspruch nimmt. Bei positivem kulturellem Befund erfolgt mittels molekularbiologischer Methoden die Unterscheidung zwischen MTB und NTM sowie eine Bestimmung der genauen Bakterienspezies (2, 7).

Neben der mikroskopischen und kulturellen Diagnostik soll auch eine molekularbiologische Untersuchung zum Erregernachweis sowie zur Detektion von Resistenz-vermittelnden Mutationen durchgeführt werden. Mittels Nukleinsäureamplifikationstests (NAT) wie der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) können MTB schnell und mit hoher Sensitivität (vor allem bei mikroskopisch positiven Sputumproben) nachgewiesen werden. Zeitgleich können in derselben Probe Mutationen detektiert werden, die eine Resistenz gegen Rifampicin oder Isoniazid vermitteln. Grundsätzlich wird auch eine Flüssigkultur-basierte Resistenztestung für die Medikamente der Standardtherapie (Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid) durchgeführt (2, 7).

Liegen Resistenzen gegen diese Medikamente vor (RR/MDR-TB), erfolgt die weitere Diagnostik und Therapieplanung in spezialisierten Behandlungszentren, wo die Resistenzsituation genauer analysiert wird. Eine schnelle molekularbiologische Testung auf Resistenzen gegen Fluorchinolone (Vorliegen einer preXDR- oder XDR-TB) kann z. B. mittels des Xpert® MTB/XDR-Assays innerhalb weniger Stunden erfolgen (9). Je nach Ergebnis kann ein Therapieregime mit oder ohne Fluorchinolone eingesetzt werden. Gemäß den aktuellen Empfehlungen der WHO, die auch in die deutsche S2k-Leitlinie übernommen wurden, soll bei RR/MDR-TB, d. h. bei Fluorchinolon-Sensibilität, die Medikamentenkombination Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin (BPaLM) eingesetzt werden. Bei Vorliegen einer

Resistenz gegen Fluorchinolone kann die Kombination BPaL (ohne das Fluorchinolon Moxifloxacin) eingesetzt werden (8, 10).

In Deutschland sind primär kaum Resistenzen gegen die Wirkstoffe des BPaL-Regimes zu erwarten, so dass bereits parallel zur Resistenztestung für diese Substanzen mit der Therapie begonnen werden kann (10). Falls anschließend weitere Resistenzen festgestellt werden, wird die Therapie entsprechend des Resistenzmusters umgestellt. Die weitergehende Resistenztestung erfolgt in der Regel mittels BACTEC MGIT 960-Flüssigkulturen innerhalb von 7-10 Tagen (2, 11). Auch mittels *Next Generation Sequencing* (NGS) kann eine parallele Analyse vieler verschiedener Resistenzen oder eine Gesamtgenomanalyse durchgeführt werden. Diese Verfahren kommen bisher aufgrund der höheren Kosten sowie der Durchführung in spezialisierten Zentren jedoch nur bei speziellen Fragestellungen und nach Abwägung des individuellen Nutzens zum Einsatz (2, 7).

Der Nachweis von TB-Bakterien sowie nachfolgend die Ergebnisse der Resistenztestung müssen gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) § 7 namentlich an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet werden (12).

Verlauf

Die TB ist in jedem Fall eine behandlungsbedürftige Erkrankung. Mit der heutigen von der WHO empfohlenen sechsmonatigen medikamentösen Standardtherapie aus den vier Wirkstoffen Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol ist sie in den meisten Fällen heilbar. Unbehandelt führt sie jedoch in etwa 50% der Fälle zum Tod (1, 2). Liegen Resistenzen gegen die Medikamente der Standardtherapie vor, verkompliziert dies die Behandlung und reduziert die Chance auf eine Heilung (1).

Während der Behandlung erfolgen regelmäßige Kontrollen zur Verlaufsbeurteilung mittels Bildgebung, Labordiagnostik, Mikroskopie, NAT, kulturellem Erregernachweis und Resistenztestung. Bei primär mikroskopisch positivem Befund werden Kontrollen bis zur Sputumkonversion (Wechsel zum mikroskopisch negativen Befund) durchgeführt, um die Ansteckungsfähigkeit beurteilen zu können. Zur Dokumentation des Therapieerfolges dient die klinische und bildgebende Besserung sowie letztlich, sofern möglich, eine kulturelle Sputumkonversion (2, 7).

Gemäß den aktuellen Definitionen der WHO liegt eine Heilung vor, wenn bei einer Patientin oder einem Patienten zu Beginn der Behandlung eine bakteriologisch bestätigte TB vorlag, die Behandlung gemäß den nationalen Richtlinien abgeschlossen wurde, ein bakteriologisches Ansprechen gezeigt werden konnte und es keine Anzeichen eines Therapieversagens gibt. Ein bakteriologisches Ansprechen wird dabei definiert als mindestens zwei aufeinanderfolgende negative Kulturen (die zu verschiedenen Zeitpunkten im Abstand von mindestens sieben Tagen entnommen wurden) ohne nachfolgende positive Kulturen (ebenfalls zwei aufeinanderfolgende Kulturen, die zu verschiedenen Zeitpunkten im Abstand von mindestens sieben Tagen entnommen wurden) (13).

Essentiell für den Behandlungserfolg ist die Therapieadhärenz der Patient:innen über die gesamte Therapiedauer. Alle Medikamente müssen korrekt und in der richtigen Dosierung konsequent eingenommen werden. Bei Zweifeln an der Therapieadhärenz kann eine Einnahme unter direkter Beobachtung (*Directly Observed Therapy*, DOT) notwendig sein. Im Falle einer Therapieunterbrechung von mehr als zwei Monaten durch mangelnde Compliance oder aufgrund von Nebenwirkungen, muss die Therapie neu begonnen werden. Auch bei kürzeren Therapieunterbrechungen besteht abhängig vom Zeitpunkt, dem initialen Resistenzstatus und der Vorbehandlung ein hohes Risiko für die Entwicklung von (weiteren) Resistenzen (2, 7).

Charakterisierung der Zielpopulation

Pretomanid ist zugelassen für die Anwendung

- in Kombination mit Bedaquilin, Linezolid und Moxifloxacin zur Behandlung von Erwachsenen mit pulmonaler Tuberkulose (TB) durch *Mycobacterium tuberculosis* mit Resistenz gegen Rifampicin, mit oder ohne Resistenz gegen Isoniazid

und

- in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid zur Behandlung von Erwachsenen mit pulmonaler TB durch *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen Rifampicin und ein Fluorchinolon, mit oder ohne Resistenz gegen Isoniazid (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Das Anwendungsgebiet umfasst somit einerseits Patient:innen mit RR/MDR-TB, die mit dem BPaLM-Regime behandelt werden können, als auch Patient:innen mit preXDR-TB, die mit dem BPaL-Regime (ohne Moxifloxacin) behandelt werden können. Bei allen Patient:innen liegt somit eine Resistenz gegen Rifampicin vor.

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.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Therapieempfehlungen

Aktuell wird für die Standardbehandlung der medikamentensensiblen TB gemäß den Empfehlungen der WHO und der deutschen S2k-Leitlinie "Tuberkulose im Erwachsenenalter"

eine Vierfachkombination der Wirkstoffe Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol eingesetzt. Nach acht Wochen wird nur die Behandlung mit Isoniazid und Rifampicin fortgeführt. Die Gesamtbehandlungsdauer beträgt in der Regel sechs Monate (7, 8). Liegen Resistenzen oder Unverträglichkeiten vor, macht dies den Einsatz von Medikamenten der Nicht-Standardtherapie notwendig; die Behandlung ist anspruchsvoller und muss unter Einbindung von spezialisierten TB-Behandlungszentren erfolgen (2, 7, 8, 10).

Seit 2022 empfiehlt die WHO für die Behandlung der RR/MDR-TB die festgelegte Medikamentenkombination Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin (BPaLM) über sechs Monate gegenüber den der zuvor empfohlenen längeren Behandlungsregime über neun oder 18 Monate bevorzugt einzusetzen (8). Diese Empfehlung wurde 2023 per Amendment auch in die deutsche S2k-Leitlinie übernommen (10). Für die Therapie der preXDR-TB empfiehlt die WHO aufgrund der bei diesen Patient:innen vorliegenden Fluorchinolon-Resistenz das ebenfalls sechsmonatige BPaL-Regime (ohne Moxifloxacin) (8). Die deutsche S2k-Leitlinie mit Stand September 2023 empfiehlt weiterhin in erster Linie eine individualisierte, an die Resistenzdaten angepasste Therapie über 18 Monate mit mindestens vier Medikamenten der WHO-Gruppen A-C (siehe Tabelle 3-1). Das BPaL-Regime über sechs Monate wird jedoch ebenfalls als dazu alternative Behandlungsmöglichkeit empfohlen (10). Der Wirkstoff Pretomanid ist somit ein integraler Bestandteil der empfohlenen Therapie für die RR/MDR- und preXDR-TB.

Tabelle 3-1: WHO-Einteilung der TB-Medikamente für die individualisierte Therapie der resistenten TB, angepasst an die Verfügbarkeit der Medikamente im deutschsprachigen Raum (2020)

WHO-Gruppe (und Empfehlung)	Medikamente in alphabetischer Reihenfolge
Gruppe A (alle drei Medikamente verwenden)	Bedaquilin Levofloxacin oder Moxifloxacin Linezolid
Gruppe B (eines oder beide Medikamente hinzufügen)	Clofazimin Terizidon ^a

WHO-Gruppe (und Empfehlung)	Medikamente in alphabetischer Reihenfolge
Gruppe C (Medikamente hinzufügen, wenn es nicht möglich ist, die Therapie mit Medikamenten der Gruppe A und B zu vervollständigen)	Amikacin ^{b,c} Delamanid Ethambutol Imipenem-Cilastatin oder Meropenem, beide in Kombination mit Amoxicillin/Clavulansäure ^d Para-Aminosalicylsäure Protionamid ^e Pyrazinamid
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 intravenös zeitgleich mit Clavulansäure (nur als Amoxicillin-Clavulansäure im Handel), idealerweise über einen Port, appliziert werden. e: Protionamid wird im deutschsprachigen Raum anstelle von Ethionamid verwendet. WHO: Weltgesundheitsorganisation Quelle: (10)	

Therapieziele und therapeutischer Bedarf

Die medikamentenresistente TB ist komplexer und schwieriger zu behandeln als die medikamentensensible TB. Die eingesetzten Wirkstoffe sind in der Regel mit stärkeren Nebenwirkungen verbunden und die notwendige Therapiedauer ist häufig deutlich länger. Die Therapieziele bei Patient:innen mit medikamentenresistenter TB bestehen daher darin, eine hohe Heilungsrate unter einer möglichst kurzen und gut verträglichen Therapie zu erreichen (7, 14).

Übergeordnet besteht das Ziel der TB-Behandlung darin, die Erkrankung weltweit so weit einzudämmen, dass sie im Jahr 2035 keine bedeutende Bedrohung für die öffentliche Gesundheit mehr darstellt. Daher haben sich alle WHO-Mitgliedsstaaten durch die Verabschiedung der End TB-Strategie im Jahr 2014 dazu verpflichtet, die weltweite TB-Epidemie zu beenden. Die Ziele der End TB-Strategie für das Jahr 2030 sind eine Verringerung der durch TB verursachten Todesfälle um 90% sowie eine Verringerung der Inzidenzrate um 80%, jeweils im Vergleich zu den Werten von 2015 (1).

Um die individuellen Behandlungsziele auf Patientenebene sowie die globalen Ziele zu erreichen, ist die Verfügbarkeit neuer hochwirksamer und sicherer Behandlungsregime für die Therapie der medikamentenresistenten TB essenziell.

Bisher wird die Behandelbarkeit der medikamentenresistenten TB von der WHO in der letzten Version ihrer Bacterial Priority Pathogen List von 2024 als "low" bewertet. Diese Bewertung entspricht der niedrigsten von fünf möglichen Stufen (high, high-medium, medium, medium-low, low) (15). Die Medikamente der Nicht-Standardtherapie sind in der Regel weniger wirksam und mit stärkeren Nebenwirkungen verbunden als die Medikamente der Standardtherapie, die zur Behandlung der medikamentensensitiven TB eingesetzt werden, was zu häufigeren Therapieabbrüchen und damit weiterer Resistenzentwicklung führt. Die lange Therapiedauer erschwert zusätzlich die vollständige Durchführung der Therapie, so dass beispielsweise nur in 54,5% der RR/MDR-Fälle in Deutschland aus dem Meldejahr 2022 bis zum Stichtag 01. März 2025 ein erfolgreiches Behandlungsergebnis erzielt werden konnte, wobei in 8% der Fälle die Behandlung noch fortgeführt wurde und in 30% der Fälle das Behandlungsergebnis unbekannt war. Gemäß dem aktuellen "Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland" des Robert Koch-Instituts (RKI) für 2024 liegt der Anteil erfolgreicher Behandlungen deutlich unter dem globalen Ziel der WHO von 75%, könnte sich mit dem zunehmenden Einsatz oraler Kurzzeitregime jedoch verbessern (8, 10, 15, 16).

Zusammenfassend besteht der therapeutische Bedarf bei der Behandlung der medikamentenresistenten TB darin, wirksame und möglichst nebenwirkungsarme Therapieregime mit einer kurzen Behandlungsdauer und einfacher Anwendbarkeit zur Verfügung zu stellen, um eine gute Therapieadhärenz und hohe Heilungsraten zu erreichen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pretomanid

Pretomanid unterscheidet sich von den meisten anderen TB-Medikamenten, indem es eine bakterizide Aktivität sowohl gegenüber aktiv replizierenden als auch nicht-replizierenden Bakterien aufweist. Letztere sind deutlich schwieriger abzutöten, was zu einer sehr langen Therapiedauer führt. Die gleichzeitige Wirksamkeit auch gegen nicht-replizierende Bakterien stellt somit einen entscheidenden Vorteil von Pretomanid dar und ermöglicht die deutlich kürzere Therapiedauer von Pretomanid-basierten Therapieregimen (17-19). Mit dem BPaL(M)-Regime steht erstmals eine Therapie zur Verfügung, die schon mit einer sechsmonatigen Therapiedauer eine erfolgreiche Behandlung der Patient:innen ermöglicht. Im Gegensatz dazu erfordern die in der deutschen S2k-Leitlinie alternativ empfohlenen Therapieregime ohne Pretomanid im Regelfall eine Behandlungsdauer von mindestens 18 Monaten (10). Aufgrund der verkürzten Therapiedauer und da es sich zudem bei BPaL und BPaLM um vollständig orale Behandlungsregime handelt, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass die Behandlung vollständig abgeschlossen wird, was wiederum zum Therapieerfolg und der Vermeidung weiterer Resistenzen beiträgt (20).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von BPaL(M) wurde in den drei klinischen Studien NixTB, ZeNix und TB-PRACTECAL untersucht:

Nix-TB

In der einarmigen Phase III-Studie Nix-TB wurden 109 Patient:innen mit XDR-TB (hier noch definiert als Resistenz gegenüber Isoniazid, Rifampicin, ein Fluorchinolon und entweder Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin) oder mit MDR-TB und Nichtansprechen oder

Unverträglichkeit der vorangegangenen Behandlung eingeschlossen und mit dem BPaL-Regime behandelt. Zum Zeitpunkt sechs Monate nach Therapieende erreichten 90% der Patient:innen ein günstiges Ergebnis, definiert als Auflösung der klinischen Symptome einhergehend mit einem negativen kulturellen Befund und ohne vorheriges Auftreten eines ungünstigen Ergebnisses (Therapieversagen oder Rezidiv). Es traten hauptsächlich die bereits vorher bekannten mit Linezolid assoziierten Nebenwirkungen auf, die durch Dosisreduzierungen oder zeitweises Absetzen von Linezolid gut handhabbar waren (21).

ZeNix

In der randomisierten Phase III-Studie ZeNix wurden verschiedene Dosierungen und Therapiedauern von Linezolid innerhalb des BPaL-Regimes untersucht. Es wurden 181 Patient:innen mit XDR-TB (hier noch definiert als Resistenz gegenüber Rifampicin, einem Fluorchinolon und einem Aminoglykosid), preXDR-TB (hier noch definiert als Resistenz gegenüber Rifampicin und entweder einem Fluorchinolon oder einem Aminoglykosid) oder mit RR-TB und Nichtansprechen oder Unverträglichkeit der vorangegangenen Behandlung eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1 in vier Behandlungsarme mit unterschiedlicher Linezolid-Dosierung (1.200 mg vs. 600 mg) und Therapiedauer (26 Wochen vs. 9 Wochen) randomisiert. Der Anteil der Patient:innen mit einem günstigen Ergebnis zum Zeitpunkt sechs Monate nach Therapieende betrug je nach Behandlungsarm 84%-93%, das heißt sie wiesen während der Behandlung und bis zum Ende des Follow-up einen negativen kulturellen Befund auf und es wurde kein vorheriges Auftreten eines ungünstigen Ergebnisses (Therapieversagen oder Rezidiv) festgestellt. Unter der geringeren Linezolid-Dosierung traten weniger Nebenwirkungen auf und somit waren auch weniger Dosismodifikationen notwendig, während die Therapiedauer hierfür weniger ausschlaggebend war. Die 600 mg-Dosierung wird aufgrund des günstigen Risiko-Nutzen-Profiles für das zugelassene BPaL-Regime verwendet (22).

TB-PRACTECAL

In der randomisierten Phase II/III-Studie TB-PRACTECAL wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des BPaLM-Regimes im Vergleich zur am jeweiligen Studienort üblichen Standardtherapie untersucht (Phase III-Abschnitt der Studie). Es wurden jeweils 151 Patient:innen mit RR-TB pro Behandlungsarm eingeschlossen. Es konnte ein deutlicher Vorteil des BPaLM-Regimes gegenüber der Vergleichstherapie in Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einem ungünstigen Ergebnis (Therapieversagen, Tod, Therapieabbruch, Rezidiv oder Loss to Follow-Up) zum Zeitpunkt 72 Wochen nach Randomisierung gezeigt werden. Zudem traten unter dem BPaLM-Regime weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad ≥ 3 auf als im Vergleichsarm. Basierend auf dieser Studie hat die WHO das BPaLM-Regime als bevorzugte Therapieoption in ihre Empfehlungen für die Behandlung der RR/MDR-TB aufgenommen (20).

In einem Review, der die bis Februar 2024 verfügbare Evidenz zu Pretomanid-basierten Therapien der medikamentenresistenten TB zusammenfasst (die drei oben genannten klinischen Studien, acht Versorgungsforschungsstudien und zwei Beobachtungsstudien), betrug der Anteil der Patient:innen mit günstigem Therapieergebnis 76%-100%. Es wurden

keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Pretomanid festgestellt, was dessen günstiges Sicherheitsprofil bestätigt (23). Pretomanid deckt daher mit den beiden zugelassenen und bereits in den Leitlinien empfohlenen sechsmonatigen oralen Therapieregimen BPaL und BPaLM den Bedarf für eine hochwirksame und gut verträgliche Behandlung der besonders schwer behandelbaren RR/MDR-TB und preXDR-TB.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Erkrankung oder Tod in Bezug auf eine behandlungsbedürftige TB sind gemäß IfSG innerhalb von 24 Stunden namentlich dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden, auch wenn der bakteriologische Nachweis nicht vorliegt (12, 16). Nach Prüfung und Zusammenführung der gemeldeten Angaben übermitteln die Gesundheitsämter die Fälle anonymisiert über die Landesstellen des jeweiligen Bundeslandes an das RKI. Das RKI veröffentlicht jährlich einen Überblick über die aktuelle epidemiologische Situation in Deutschland. Diese Berichte werden im Folgenden für die Herleitung der Patientenpopulation herangezogen¹ (16, 24-37). Dennoch kann diese Datengrundlage Limitationen aufweisen. So werden beispielsweise Angaben zu den Erregern oder zu der Resistenztestung erst im Laufe der Zeit ergänzt und liegen somit nicht für alle gemeldeten Fälle vor (16). Ergänzend werden deshalb, sofern vorhanden, Fallzahlen auf Basis der an das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) übermittelten Leistungs- und Abrechnungsdaten deutscher Krankenhäuser dargestellt (38). Da die Behandlung der TB zumeist stationär begonnen wird, um eine rasche Diagnostik zu gewährleisten und um weitere Ansteckungen durch die erkrankte Person zu vermeiden, können die an das InEK übermittelten Diagnosen einer TB als weitere Annäherung für die Herleitung der Patientenzahlen berücksichtigt werden. Auch diese Datengrundlage weist Limitationen auf. Patient:innen, die nicht stationär behandelt werden, führen zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen. Allerdings können auch Abrechnungsdaten einzelner Patient:innen mehrfach an das InEK übermittelt werden, wenn Patient:innen im Verlauf der Erkrankung in mehr als einem Krankenhaus oder ggf. unterschiedlichen Stationen behandelt werden. Des Weiteren werden

¹ Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit werden für die Berechnung der Population die ursprünglich in den jeweiligen Jahresberichten veröffentlichten Zahlen verwendet, auch wenn in den Folgeberichten Nachkorrekturen zu diesen Werten ausgewiesen sind.

anhand des InEK-DatenBrowsers auch Patient:innen erfasst, die bereits zu einem früheren Zeitpunkt als dem jeweiligen Auswertungsjahr eine Diagnose erhalten haben und sich noch oder ggf. erneut in stationärer Behandlung befinden. Aufgrund dieser Limitationen wird bei den Angaben des InEK-DatenBrowsers im Folgenden von Fällen anstatt von Patient:innen ausgegangen und die Angaben des InEK werden nur ergänzend dargestellt.

Inzidenz der Tuberkulose in Deutschland

In Deutschland lag die Inzidenzrate der TB im Jahr 2024 bei 5,2 pro 100.000 Einwohner (16). Damit gehört Deutschland zu den Niedriginzidenzländern. Die jährlichen Fallzahlen zur TB sind jedoch stark von Migrationsbewegungen aus Ländern mit höherer TB-Prävalenz geprägt und zeigten somit in den vergangenen Jahren starke Schwankungen. Abbildung 1 zeigt den deutlichen Anstieg der TB-Fallzahlen in den Jahren 2015 und 2016 aufgrund von hohen Migrationsbewegungen gefolgt von einem Rückgang der Zahlen in den Jahren 2020 und 2021 bedingt durch die verringerte Mobilität während der COVID-19-Pandemie. Derzeit scheinen sich die Fallzahlen wieder zu stabilisieren, die weitere Entwicklung ist jedoch schwer zu prognostizieren, da die Epidemiologie der TB in Deutschland stark durch Migration und Mobilität aus internationalen Krisengebieten beeinflusst wird (16).

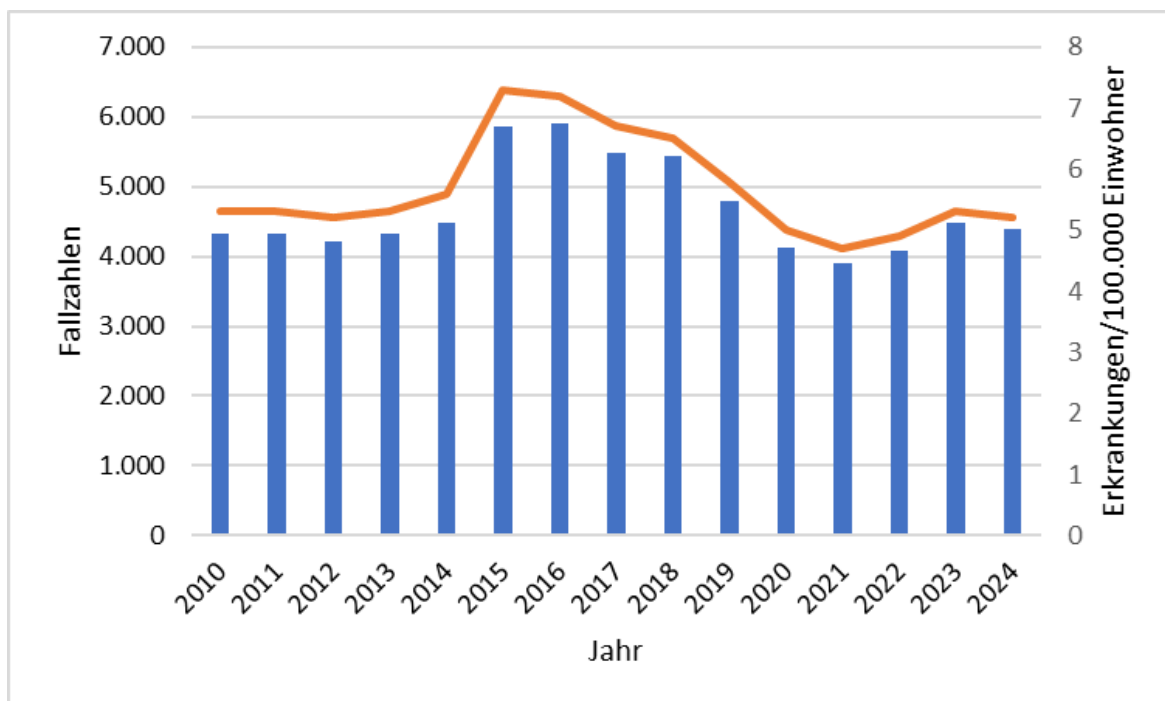


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der TB-Fallzahlen und -Inzidenz seit 2010

RKI: Robert Koch-Institut; TB: Tuberkulose

Quellen: Nach Angaben des RKI (16, 24-37)

Der Einfluss der Migrationsbewegungen ist auch bei genauerer Betrachtung der Fallzahlen ersichtlich. 76,0% der im Jahr 2024 diagnostizierten TB-Patient:innen wurden im Ausland geboren (siehe Abbildung 2).

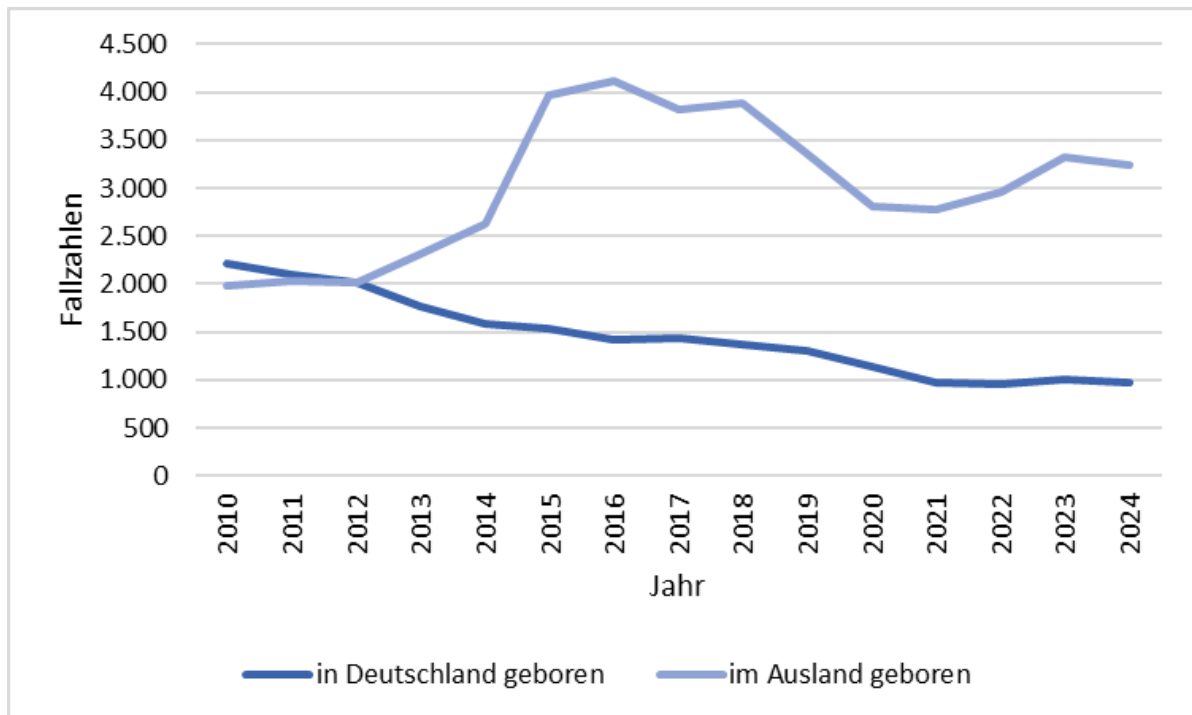


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der TB-Fallzahlen nach Geburtsland seit 2010

RKI: Robert Koch-Institut; TB: Tuberkulose

Quellen: Nach Angaben des RKI (16, 24-37)

Entsprechend ist die Inzidenz der Patient:innen mit ausländischer Staatsangehörigkeit mit 23,6 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2024 deutlich höher als die Inzidenz der Patient:innen mit deutscher Staatsangehörigkeit (1,6 pro 100.000 Einwohner). Das mediane Alter der im Ausland geborenen Patient:innen liegt bei 34 Jahren, während Patient:innen, die in Deutschland geboren wurden, im Median 58 Jahre alt sind. Vor allem im Erwachsenenalter sind Männer von der Erkrankung deutlich häufiger betroffen als Frauen (siehe Abbildung 3) (16).

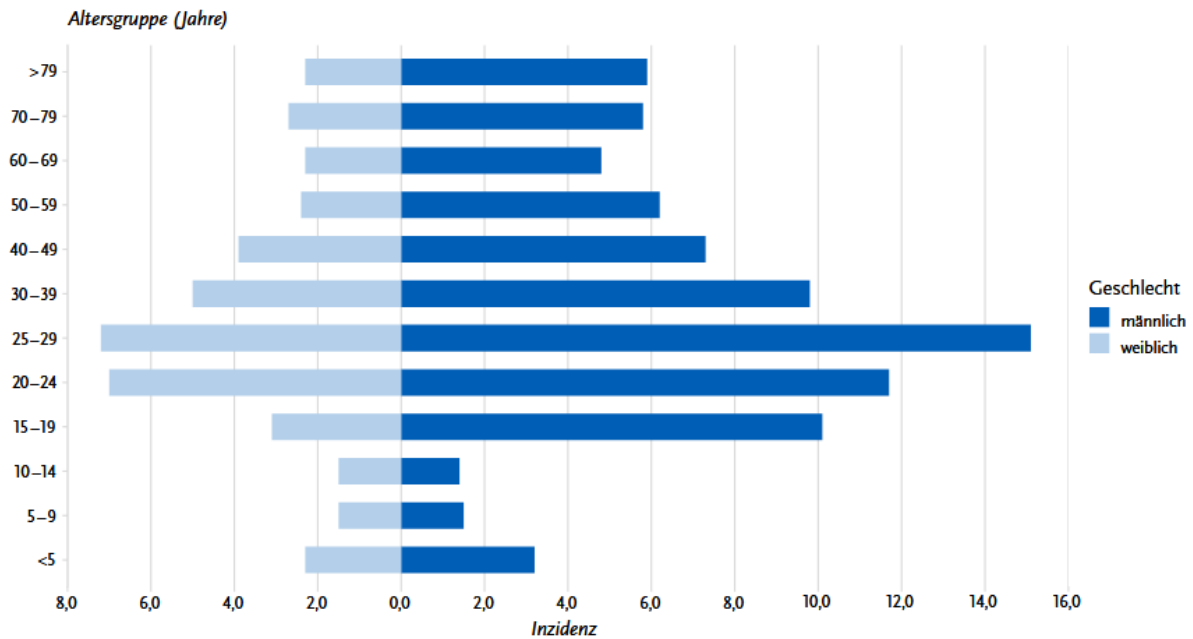


Abbildung 3: TB-Inzidenz nach Alter und Geschlecht, 2024

TB: Tuberkulose

Quelle: (16)

Inzidenz der RR/MDR-TB in Deutschland

Pretomanid ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler TB, die eine RR und ggf. Resistenzen gegen weitere Antituberkulotika haben. Aufgrund der weltweiten Bedeutung der Resistenzen bei der TB-Behandlung wurde der Erreger MTB mit RR 2024 auf der WHO Bacterial Priority Pathogens List ergänzt (15). Entsprechend ergänzte auch das RKI den Erreger 2025 auf der nicht abschließenden Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum (39).

Angaben zur Resistenztestung gegenüber Rifampicin wurden 2024 für 76,4% der Erkrankungsfälle übermittelt. Im Jahr 2024 wurden 157 Patient:innen mit RR-TB berichtet, und damit weniger als in den Jahren 2022 und 2023 (184 bzw. 208 Patient:innen mit RR-TB) (16, 36, 37) (siehe Abbildung 4).

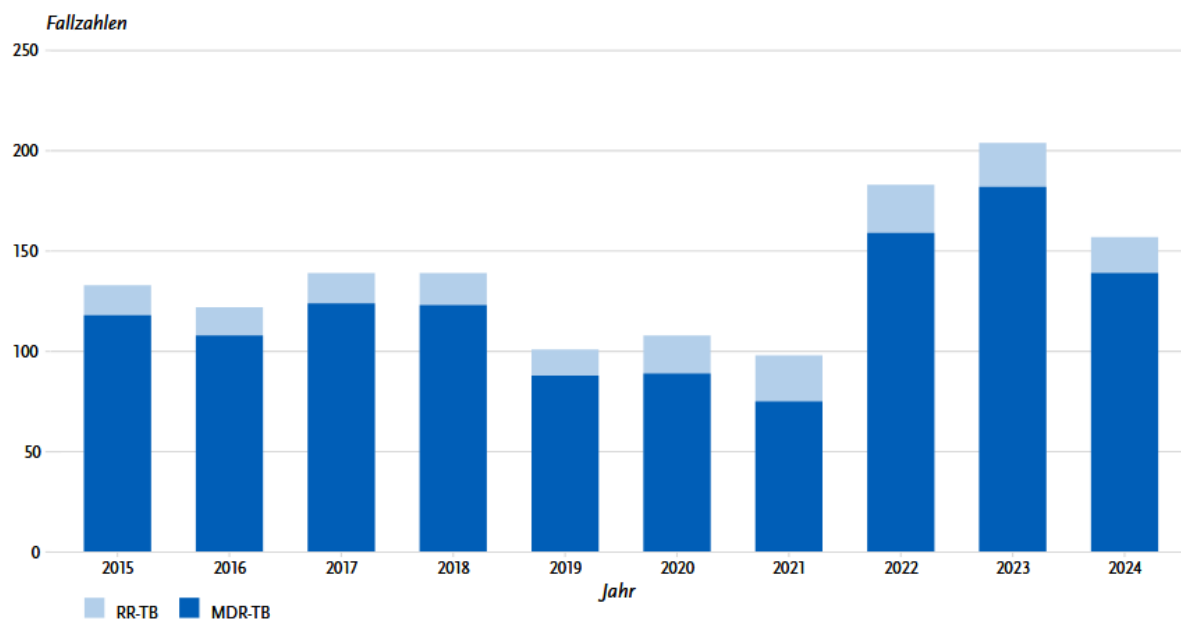


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der RR/MDR-TB-Fallzahlen in Deutschland, 2015-2024 (alle Formen)

MDR: Multiresistenz; RR: Rifampicin-Resistenz; TB: Tuberkulose

Quelle: (16)

Prävalenz der Tuberkulose in Deutschland

Aussagen zur Prävalenz der TB in Deutschland liegen seitens des RKI nicht vor. Auch die WHO zieht zur Abschätzung des Infektionsgeschehens primär die Inzidenzen heran. Nur in Ländern mit hohen Inzidenzraten werden von der WHO nationale Erhebungen zur Prävalenz empfohlen (40).

Tabelle 3-2: Angaben zur Prävalenz der Tuberkulose in Deutschland

Jahr	Prävalenz der Tuberkulose in Deutschland
Angaben zur Prävalenz in Deutschland liegen seitens RKI oder WHO nicht vor.	
RKI: Robert Koch-Institut, WHO: Weltgesundheitsorganisation	

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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 3-3: 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)
Pretomanid	67-234	60-209
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation erfolgt auf Basis der regelmäßig vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Kennzahlen zur TB. Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, wird die Epidemiologie der TB in Deutschland stark durch politische Krisen und damit verbundene Migrationsbewegungen beeinflusst. Um diese Schwankungen bei der Herleitung der Anzahl der Patient:innen zu berücksichtigen, werden die RKI-Jahresberichte zur Epidemiologie der TB in Deutschland der Jahre 2010-2024 herangezogen. Dabei ist zu beachten, dass einerseits nicht alle Kennzahlen durchgängig in den veröffentlichten Jahresberichten vorhanden sind und andererseits sowohl die Falldefinition der TB als auch die Darstellung der Angaben zu den Resistenzen im Verlauf der Jahre angepasst wurden. Zudem werden in den Jahresberichten auch regelmäßig korrigierte Fallzahlen zu den Vorjahren veröffentlicht. Diese Korrekturen wurden in der vorliegenden Herleitung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt.

Ergänzend werden, sofern vorhanden, die an das InEK übermittelten Leistungs- und Abrechnungsdaten dargestellt. Bei der Einordnung der Fallzahlen des InEK ist zu beachten, dass Mehrfachzählungen möglich sind, wenn Patient:innen durch eine Überweisung in ein anderes Behandlungszentrum erneut erfasst wurden. Zudem werden in den Angaben auch Patient:innen erfasst, deren Diagnose bereits vor dem jeweiligen Berichtsjahr gestellt wurde

und die sich noch oder erneut in stationärer Behandlung befinden. Es ist von einer Überschätzung auszugehen.

Schritt 1: Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit bestätigter RR-TB

Pretomanid ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit pulmonaler TB durch MTB mit Resistenz gegen Rifampicin, mit oder ohne Resistenz gegen Isoniazid und zur Behandlung von Erwachsenen mit pulmonaler TB durch MTB mit Resistenz gegen Rifampicin und ein Fluorchinolon, mit oder ohne Resistenz gegen Isoniazid. Bei allen Patient:innen liegt somit eine RR vor. Eine Resistenztestung der TB-Patient:innen erfolgte über den betrachteten Zeitraum zunehmend von 63,4% im Jahr 2010 bis 76,4% im Jahr 2024 (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Anteil der Patient:innen mit Resistenztestung gemäß RKI

	Anzahl der Patient:innen mit TB	Anzahl der Patient:innen mit Resistenztestung	Anteil der Patient:innen mit Resistenztestung in %
2010	4.330	2.747	63,4%
2011	4.317	2.871	66,5%
2012	4.220	2.858	67,7%
2013	4.318	2.982	69,1%
2014	4.488	2.921	65,1%
2015	5.865	3.792	64,7%
2016	5.915	3.832	64,8%
2017	5.486	3.607	65,7%
2018	5.429	3.780	69,6%
2019	4.791	3.375	70,4%
2020	4.127	2.908	70,5%
2021	3.896	2.744	70,4%
2022	4.076	2.925	71,8%
2023	4.481	3.322	74,1%
2024	4.391	3.354	76,4%
RKI: Robert Koch-Institut; TB: Tuberkulose Bericht 2010 S. 11, Bericht 2011 S. 11, Bericht 2012 S. 11, Bericht 2013 S. 11, 46, Bericht 2014 S. 11-12, Bericht 2015 S. 13-14, Bericht 2016 S. 13-14, Bericht 2017 S. 13-14, Bericht 2018 S. 11-12, Bericht 2019 S. 11-12, Bericht 2020 S. 13-14, Bericht 2021 S. 9-10, Bericht 2022 S. 9-10, Bericht 2023 S. 9, 16, Bericht 2024 S. 9, 19 Quellen: (16, 24-37, 41)			

Angaben zur RR sind allen Jahresberichten zu entnehmen. Ab dem Jahr 2013 finden sich zusätzlich Angaben zur Resistenzsituation im Kindesalter, allerdings nur für die Anzahl der Patient:innen mit MDR-TB. Dies stellt zwar eine leichte Überschätzung dar, da die Resistenzen

im Kindesalter² jedoch nur einen geringen Anteil ausmachen, werden die Angaben dennoch für die Herleitung der Patientenzahlen verwendet. Tabelle 3-5 zeigt die in den Jahresberichten angegebene Anzahl der Fälle mit bestätigter RR-TB und die Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit bestätigter RR unter Beachtung der für die Kinder berichteten Angaben aus den Jahren 2013-2024. Eine bestätigte RR-TB wurde bei 59 erwachsenen Patient:innen im Jahr 2010 bis 201 erwachsenen Patient:innen im Jahr 2023 berichtet.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patient:innen mit bestätigter RR gemäß RKI

	Anzahl der Patient:innen mit bestätigter RR-TB (gesamt)	Anzahl der Patient:innen mit bestätigter MDR-TB (<15 Jahre)	Anzahl der Patient:innen mit bestätigter RR-TB (≥15 Jahre)
2010	59	- ^a	59
2011	63	- ^a	63
2012	71	- ^a	71
2013	114	1	113
2014	98	0	98
2015	136	3	133
2016	117	3	114
2017	123	5	118
2018	126	6	120
2019	101	2	99
2020	93	0	93
2021	97	0	97
2022	184	6	178
2023	208	7	201
2024	157	3	154

a: Für die Jahre 2010-2012 liegen keine Angaben zu Resistenzen für Kinder >15 Jahre vor. Für die Berechnung wird angenommen, dass in dieser Population keine Resistenzen vorlagen.
MDR: Multiresistenz; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Rifampicin-Resistenz; TB: Tuberkulose
Bericht 2010 S. 59, Bericht 2011 S. 50, Bericht 2012 S. 71, Bericht 2013 S. 38, 48, Bericht 2014 S. 38, 50, Bericht 2015 S. 40, 54, Bericht 2016 S. 42, 54, Bericht 2017 S. 42, 53, Bericht 2018 S. 38, 50, Bericht 2019 S. 38, 51, Bericht 2020 S. 40, 93, Bericht 2021 S. 10, 33, Bericht 2022 S. 10, 31, Bericht 2023 S. 16, 25, Bericht 2024 S. 19, 30
Quellen: (16, 24-37, 41)

Schritt 2: Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit bestätigter pulmonaler RR-TB

Des Weiteren finden sich ab dem Jahr 2019 Angaben zur Organbeteiligung bei den Patient:innen mit Resistenzen. Für die Jahre 2019-2022 beziehen sich diese Angaben auf die Patient:innen mit MDR-TB, für die Jahre 2023 und 2024 auf die Patient:innen mit RR/MDR-

² Das RKI verwendet bei der Definition für die erwachsenen Patient:innen den WHO Standard ≥15 Jahre. Dieser Definition wird auch für die Herleitung der Patientenzahlen gefolgt.

TB. Die berichteten Anteile werden auf die Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit bestätigter RR-TB bezogen, unter der Annahme, dass sich die Anteile zwischen MDR und RR-TB nicht unterscheiden. Für die Jahre 2010-2018 wird eine Spanne anhand der in den Jahren 2019-2024 berichteten geringsten und höchsten Anteile gebildet. Entsprechend ergibt sich eine Anzahl von 43 erwachsenen Patient:innen mit bestätigter pulmonaler RR-TB im Jahr 2010 bis 179 erwachsenen Patient:innen mit bestätigter pulmonaler RR-TB im Jahr 2023 (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Anzahl der Patient:innen mit bestätigter pulmonaler RR-TB gemäß RKI

	Anteil der bestätigten pulmonalen RR/MDR-TB bzw. MDR-TB	Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit bestätigter pulmonaler RR-TB
2010	– ^a	43–54^b
2011	– ^a	46–58 ^b
2012	– ^a	52–65 ^b
2013	– ^a	83–104 ^b
2014	– ^a	72–90 ^b
2015	– ^a	98–122 ^b
2016	– ^a	84–105 ^b
2017	– ^a	87–109 ^b
2018	– ^a	88–111 ^b
2019	77,0%	76
2020	73,4%	68
2021	90,8%	88
2022	92,1%	164
2023	89,3%	179
2024	86,0%	132

a: Für die Jahre 2010-2018 liegen keine Angaben zur Organbeteiligung bei den Patient:innen mit bestätigter Resistenz vor.
b: Für die Ermittlung der Untergrenze wird die Angabe zum Anteil der Patient:innen mit pulmonaler TB an den Patient:innen mit bestätigter MDR-TB von 2020 verwendet (73,4%). Die Obergrenze wird anhand der Angaben aus dem Jahr 2022 ermittelt (92,1%).
MDR: Multiresistenz; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Rifampicin-Resistenz; TB: Tuberkulose
Bericht 2019 S. 49, Bericht 2020 S. 52, Bericht 2021 S. 44, Bericht 2022 S. 42, Bericht 2023 S. 16, Bericht 2024 S. 20
Quellen: (16, 24-37, 41)

Schritt 3: Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler RR-TB

Tabelle 3-4 zeigt, dass die Ergebnisse zur Resistenztestung nicht für alle in den jeweiligen Jahresberichten gemeldeten Fälle vorlagen. Unter der Annahme, dass sich der Anteil der erwachsenen Patient:innen mit RR auch auf die Patient:innen ohne vorliegende Resistenztestung übertragen lässt, wird die Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit RR-TB hergeleitet (68 im Jahr 2010 bis 242 im Jahr 2023) (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB

	Anzahl der Patient:innen mit bestätigter pulmonaler RR-TB	Anteil der Patient:innen mit Resistenztestung in %	Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler RR-TB
2010	43–54	63,4%	68–86
2011	46–58	66,5%	70–87
2012	52–65	67,7%	77–97
2013	83–104	69,1%	120–151
2014	72–90	65,1%	111–139
2015	98–122	64,7%	151–189
2016	84–105	64,8%	129–162
2017	87–109	65,7%	132–165
2018	88–111	69,6%	127–159
2019	76	70,4%	108
2020	68	70,5%	97
2021	88	70,4%	125
2022	164	71,8%	228
2023	179	74,1%	242
2024	132	76,4%	173
MTB: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; RR: Rifampicin-Resistenz; TB: Tuberkulose Quellen: (16, 24-37, 41)			

Schritt 4: Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB

Ergebnisse zum kulturellen Erregernachweis lagen gemäß RKI von im Jahr 2017 bei 82,0% bis im Jahr 2024 bei 89,0% der TB-Patient:innen vor. Der Anteil der bestätigten Infektionen durch MTB war mit 96,0% bis 97,9% in den betrachteten Berichtsjahren sehr konstant (16, 24-37). Der Anteil des jeweiligen Berichtjahres wird auf die im Schritt 3 ermittelten erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler RR-TB übertragen. Bei den vom RKI berichteten Patient:innen ergeben sich somit 67-234 erwachsene Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Erwachsene Patient:innen mit pulmonaler TB durch MTB gemäß RKI

	Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler RR-TB	Anteil der bestätigten Infektionen durch MTB in %	Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB
2010	68–86	97,9%	67–84
2011	70–87	97,7%	68–85
2012	77–97	97,4%	75–94
2013	120–151	97,5%	117–147

	Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler RR-TB	Anteil der bestätigten Infektionen durch MTB in %	Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB
2014	111–139	97,4%	108–135
2015	151–189	96,8%	146–183
2016	129–162	97,0%	125–157
2017	132–165	96,8%	128–160
2018	127–159	96,5%	122–153
2019	108	96,8%	105
2020	97	96,7%	94
2021	125	96,6%	121
2022	228	96,7%	221
2023	242	96,5%	234
2024	173	96,0%	166
MTB: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; RKI: Robert Koch-Institut; RR: Rifampicin-Resistenz; TB: Tuberkulose Bericht 2010 S. 42, Bericht 2011 S. 48, Bericht 2012 S. 47, Bericht 2013 S. 45, Bericht 2014 S. 47, Bericht 2015 S. 50, Bericht 2016 S. 51, Bericht 2017 S. 50, Bericht 2018 S. 46, Bericht 2019 S. 47, Bericht 2020 S. 50, Bericht 2021 S. 42, Bericht 2022 S. 42, Bericht 2023 S. 14, Bericht 2024 S. 15 Quellen: (16, 24-37, 41)			

Zusammenfassung und Herleitung der GKV-Population

Die anhand der Angaben des RKI ermittelten Unter- und Obergrenzen der Herleitungsschritte 1-4 sind in Tabelle 3-9 zusammengefasst. Die Bestimmung der GKV-Population erfolgt anhand des Bevölkerungsstands vom Dezember 2024 und den entsprechenden Angaben der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zur Anzahl der Versicherten in der GKV im Jahr 2024 (42, 43). Ausgehend von 83.577.140 Einwohnern und 74.789.000 GKV-Versicherten ergibt sich ein Anteil von 89,5%.

Tabelle 3-9: Herleitung der Zielpopulation in der GKV

	Untergrenze	Obergrenze	Quelle
Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit bestätigter RR-TB	59	201	(16, 24-38)
Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit bestätigter pulmonaler RR-TB	43	179	(16, 24-38)
Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler RR-TB	68	242	(16, 24-38)
Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB	67	234	(16, 24-37)
Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB in der GKV	60	209	(42, 43)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTB: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; RR: Rifampicin-Resistenz; TB: Tuberkulose			

Ergänzende Darstellung der an das InEK übermittelten Leistungs- und Abrechnungsdaten

Ergänzend werden die Angaben des InEK-DatenBrowsers für die Jahre 2019-2024 dargestellt. Angaben zu den Jahren 2010-2018 sind im DatenBrowser nicht verfügbar. Die Anzahl der Fälle mit TB wurde im InEK-DatenBrowser über die ICD-10 Codes A15-A19 als Hauptdiagnose ermittelt. Die Einschränkung auf Fälle bei erwachsenen Patient:innen erfolgt über die Altersklassen ab 16 Jahren, um eine Vergleichbarkeit der Angaben mit den Jahresberichten des RKI zu gewährleisten. Für die Jahre 2019-2024 wurden zwischen 5.258 bis 6.778 TB-Fälle an das InEK gemeldet, von denen zwischen 4.870 bis 6.389 in erwachsenen Patient:innen (≥ 16 Jahre) diagnostiziert wurden (38).

Die Anzahl der Fälle mit pulmonaler TB wurde im InEK-DatenBrowser anhand der ICD-10 Codes A15.0, A15.1, A15.2, A15.3, A16.0, A16.1 und A16.2 als Hauptdiagnose ermittelt. Die Einschränkung auf Fälle bei erwachsenen Patient:innen erfolgt über die Altersklassen ab 16 Jahren. Es ergeben sich 2.812 bis 3.640 Fälle von pulmonaler TB bei erwachsenen Patient:innen (38).

Angaben zu Resistenzen können anhand des InEK-DatenBrowsers als Annäherung über den Diagnosecode U82.1 ermittelt werden. Da über diesen Code die gemeldeten Fälle mit MDR-TB erfasst werden, handelt es sich bei den Fallzahlen eher um eine Unterschätzung. Den Angaben im InEK-DatenBrowser kann nicht entnommen werden, bei wie vielen der gemeldeten Fälle von TB-Patient:innen eine Resistenztestung durchgeführt wurde. Gemäß InEK wurde in den Jahren 2019-2024 bei 61 Fällen im Jahr 2021 und bei 158 Fällen im Jahr 2023 eine pulmonale MDR-TB bei erwachsenen Patient:innen diagnostiziert. Die Angaben weichen in der Größenordnung nicht maßgeblich von den anhand der RKI-Jahresberichte ermittelten Patientenzahlen ab und bestätigen die vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen.

Die verfügbaren Informationen sind in der Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Fälle mit pulmonaler MDR-TB in erwachsenen Patient:innen gemäß InEK

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Anzahl der Fälle von Patient:innen mit TB	6.788	5.791	5.327	5.258	5.935	5.867
Anzahl der Fälle von erwachsenen Patient:innen mit TB	6.389	5.406	5.013	4.870	5.462	5.411
Anzahl der Fälle von erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler TB	3.640	3.006	2.812	2.989	3.359	3.322

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Anzahl der Fälle von erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler MDR-TB	95	68	61	113	158	120
InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; MDR: Multiresistenz; TB: Tuberkulose Quellen: (38, 41)						

Einordnung der Patientenzahlen in Hinsicht auf frühere Nutzenbewertungen

In den Dossiers zur Nutzenbewertung von Bedaquilin aus dem Jahr 2023 und Delamanid aus dem Jahr 2019 wurden die Patientenzahlen für erwachsene Patient:innen mit multiresistenter pulmonaler TB hergeleitet (44, 45). In beiden Verfahren basierte die Herleitung auf den vom RKI berichteten Meldezahlen für MDR-TB. Die Zahlen wurden in nachfolgenden Schritten auf erwachsene Patient:innen mit pulmonaler TB eingeschränkt. Es wurde eine Population von 48-70 Patient:innen (Bedaquilin) bzw. 64-76 Patient:innen (Delamanid) ermittelt. Die Anzahl an GKV-Versicherten wurde mit 42-62 (Bedaquilin) bzw. 56-67 (Delamanid) angegeben (44, 45).

Im Gegensatz zu den Herleitungen der Zielpopulationen von Delamanid und Bedaquilin wurden in der vorliegenden Herleitung gemäß dem Label für Pretomanid auch Patient:innen mit RR-TB berücksichtigt. Entsprechend ist für Pretomanid von einer größeren Patientenpopulation auszugehen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, ist die Inzidenz der TB in Deutschland stark durch politische Krisen und damit verbundene Migrationsbewegungen geprägt. Es ist davon auszugehen, dass dadurch auch die Anzahl der Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB in den nächsten Jahren Schwankungen unterliegen wird, die sich aktuell schwer abschätzen lassen.

Diese Unsicherheit hinsichtlich der weiteren Entwicklung der Patientenzahlen zeigt sich beispielhaft auch in einem aktuellen kohortenbasierten Modell, in dem auf Basis von Migrationseffekten die zukünftige MDR-TB-Belastung in Deutschland projiziert wird. Unter der Berücksichtigung der beobachteten und angenommenen jährlichen Nettozuwanderung aus der Ukraine für den Zeitraum 2022-2027, der gemäß WHO berichteten TB-Inzidenz in der ukrainischen Bevölkerung und der vom RKI angegebenen teilweise zeitlich verzögerten Diagnosestellung nach der Einreise in Deutschland, kommt die Analyse zu dem Schluss, dass auch bei einer geringeren Migration aus der Ukraine in den nächsten Jahren nicht von einer

Abnahme der MDR-TB-Belastung auszugehen ist. Unter Betrachtung verschiedener Szenarien werden für den Zeitraum bis 2030 Schwankungen bei der Anzahl der Patient:innen mit MDR-TB zwischen 119-220 hergeleitet (46). Die Analyse unterstützt demnach die auf Basis der RKI-Berichte in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Patientenzahlen und verdeutlicht die Herausforderungen hinsichtlich der prognostizierten Patientenzahlen innerhalb der nächsten Jahre.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten wird deshalb auch für die Jahre 2026-2030 von einer Spanne von 60-209 GKV-Versicherten pro Jahr ausgegangen, die gemäß Label mit Pretomanid behandelt werden können (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 2027-2031

	2027	2028	2029	2030	2031
Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB in der GKV	60-209	60-209	60-209	60-209	60-209
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTB: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; RR: Rifampicin-Resistenz; TB: Tuberkulose					

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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
Pretomanid	Erwachsene Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt.	60-209
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTB: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; RR: Rifampicin-Resistenz; SGB: Sozialgesetzbuch; TB: Tuberkulose			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Mit dem Beschluss vom 07. August 2025 hat der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) die Einstufung von Pretomanid als Reserveantibiotikum bestätigt. Somit gilt der Zusatznutzen für alle Patient:innen in der Zielpopulation als belegt.

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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers

maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgte anhand aktueller Leitlinien, Fachinformationen sowie relevanter Publikationen aus Fachzeitschriften.

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation erfolgte auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation von Pretomanid.

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5

Die Bestimmung der Fallzahlen in Deutschland sowie die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation erfolgte durch die vom RKI herausgegebenen jährlichen Berichte zur epidemiologischen Situation der TB in Deutschland. Ergänzend werden, sofern vorhanden, an das InEK übermittelte Leistungs- und Abrechnungsdaten herangezogen.

Alle für die Bestimmung der Fallzahlen notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Das verwendete Excel-Modell ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt (41).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2025. Verfügbar unter: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025>. [Zugriff am: 26.03.2026]
2. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 11/ 2024. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2024/11_24.pdf?__blob=publicationFile&v=1. [Zugriff am: 23.03.2026]

3. Alsayed SSR, Gunosewoyo H. Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6).
4. O'Toole RF. Antibiotic resistance acquisition versus primary transmission in the presentation of extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Mycobacteriol.* 2022;11(4):343-8.
5. van Cutsem G, Isaakidis P, Farley J, Nardell E, Volchenkov G, Cox H. Infection Control for Drug-Resistant Tuberculosis: Early Diagnosis and Treatment Is the Key. *Clin Infect Dis.* 2016;62 Suppl 3(Suppl 3):S238-43.
6. Dheda K, Mirzayev F, Cirillo DM, Udawadia Z, Dooley KE, Chang KC, et al. Multidrug-resistant tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1):22.
7. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). S2k-Leitlinie Tuberkulose im Erwachsenenalter. Version 2.4. 2022. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-019>. [Zugriff am: 23.03.2026]
8. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment and care. 2025. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240107243>. [Zugriff am: 26.03.2026]
9. Cepheid®. Xpert® MTB/XDR. 2026. Verfügbar unter: <https://www.cephheid.com/de-AT/tests/tb-emerging-infectious-diseases/xpert-mtb-xdr.html>. [Zugriff am: 23.03.2026]
10. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). Amendment vom 19.09.2023 zur S2k-Leitlinie Tuberkulose im Erwachsenenalter. Version 2.4. 2023. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-019>. [Zugriff am: 23.03.2026]
11. Rüscher-Gerdes S, Pfyffer GE, Casal M, Chadwick M, Siddiqi S. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *J Clin Microbiol.* 2006;44(3):688-92.
12. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG). §7 Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern. 2025. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_7.html. [Zugriff am: 23.03.2026]
13. World Health Organization (WHO). Consolidated guidance on tuberculosis data generation and use - Module 1 Tuberculosis surveillance. 2024. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240075290>. [Zugriff am: 26.03.2026]
14. Motta I, Boeree M, Chesov D, Dheda K, Günther G, Horsburgh CR, Jr., et al. Recent advances in the treatment of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(9):1107-14.
15. World Health Organization (WHO). WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/1a41ef7e-dd24-4ce6-a9a6-1573562e7f37/content>. [Zugriff am: 23.03.2026]
16. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2024. 2025. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/T/Tuberkulose/Download/TB2024.pdf?blob=publicationFile&v=4>. [Zugriff am: 23.03.2026]
17. Stover CK, Warrenner P, VanDevanter DR, Sherman DR, Arain TM, Langhorne MH, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature.* 2000;405(6789):962-6.

18. Baptista R, Fazakerley DM, Beckmann M, Baillie L, Mur LAJ. Untargeted metabolomics reveals a new mode of action of pretomanid (PA-824). *Sci Rep.* 2018;8(1):5084.
19. Kim P, Zhang L, Manjunatha UH, Singh R, Patel S, Jiricek J, et al. Structure-activity relationships of antitubercular nitroimidazoles. 1. Structural features associated with aerobic and anaerobic activities of 4- and 5-nitroimidazoles. *J Med Chem.* 2009;52(5):1317-28.
20. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med.* 2024;12(2):117-28.
21. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):893-902.
22. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022;387(9):810-23.
23. Thuy HTT, Padmapriyadarsini C, Chuchottaworn C, Foraida S, Hadigal S, Birajdar AR. Efficacy and safety data on pretomanid for drug-resistant TB. *IJTL D Open.* 2025;2(2):73-82.
24. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2010. 2012. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3670/2010.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 23.03.2026]
25. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2011. 2013. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3671/2011.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 26.03.2026]
26. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2012. 2013. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3672/2012.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 26.03.2026]
27. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2013. 2014. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3673/2014.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 26.03.2026]
28. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2014. 2015. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3674/2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 26.03.2026]
29. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2015. 2016. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3675/2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 26.03.2026]
30. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2016. 2017. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3676/2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 26.03.2026]

31. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2017. 2018. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/5822/TB2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 26.03.2026]
32. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2018. 2019. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6222/TB2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 26.03.2026]
33. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019. 2020. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6987/TB2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 23.03.2026]
34. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2020. 2021. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/9112/TB2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 23.03.2026]
35. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2021. 2022. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/11247/TB2021-1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 26.03.2026]
36. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2022. 2023. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/11437/TB2022.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 26.03.2026]
37. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2023. 2025. Verfügbar unter: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/12454/250402_Bericht%20Tuberkulose%202023-BF.pdf?sequence=4&isAllowed=y. [Zugriff am: 23.03.2026]
38. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). InEK DatenBrowser. 2026. Verfügbar unter: <https://datenbrowser.inek.org>. [Zugriff am: 23.03.2026]
39. Robert Koch-Institut (RKI). Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach §35a SGB V - Nicht abschließende Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger und Kriterien zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach §35a Absatz 1 SGB V. 2025. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Institut/Organisation/Abteilungen/Abteilung-3/FG37/Einstufung-als-Reserveantibiotikum-Tab.html>. [Zugriff am: 23.03.2026]
40. World Health Organization (WHO). National tuberculosis prevalence surveys 2007-2016. 2021. Verfügbar unter: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/341072/9789240022430-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 23.03.2026]
41. Viatrix Germany GmbH. Herleitung der Patientenzahlen. 2026.
42. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2025. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2025Bund_Dezember_2025.pdf. [Zugriff am: 05.03.2026]
43. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024 - Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des

- Zensus 2022. 2026. Verfügbar unter:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1396674>. [Zugriff am: 05.03.2026]
44. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 - Bedaquilin (Sirturo®). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6922/2023_07_31_Modul3A_Bedaquilin.pdf. [Zugriff am: 23.03.2026]
45. Otsuka Novel Products GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 - Delamanid (Delyba®). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5210/2021_11_03_Modul3A_Delamanid.pdf. [Zugriff am: 23.03.2026]
46. Diel R. Migrationseffekte und zukünftige MDR-Tuberkulosebelastung in Deutschland - eine kohortenbasierte Modellierung 2025-2030. 2025.

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 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pretomanid	Erwachsene Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB	1-mal täglich 200 mg für 26-39 Wochen	182-273	1	182-273
Kombinationspartner BPaL(M)-Regime					
+ Bedaquilin	Erwachsene Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB	26-39 Wochen <u>Woche 1-2:</u> 1-mal täglich 400 mg <u>ab Woche 3:</u> 3-mal pro Woche 200 mg	86-125	1	86-125
+ Linezolid		1-mal täglich 600 mg für 26-39 Wochen	182-273	1	182-273
± Moxifloxacin		1-mal täglich 400 mg für 26 Wochen	182	1	182
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. BPaL(M): Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid, (Moxifloxacin); MTB: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; RR: Rifampicin-Resistenz; TB: Tuberkulose					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Pretomanid durch orale Gabe von 200 mg einmal täglich für 26 Wochen (1).

Pretomanid wird in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid (BPaL-Regime), ggf. zusätzlich in Kombination mit Moxifloxacin (BPaLM-Regime) verabreicht.

In diesem Rahmen wird Bedaquilin in den ersten zwei Wochen in einer Dosierung von 400 mg oral einmal täglich gegeben. In allen weiteren Wochen der insgesamt 26-wöchigen Behandlungsdauer werden 200 mg Bedaquilin dreimal wöchentlich gegeben (1).

Linezolid wird einmal täglich in einer Dosierung von 600 mg oral für 26 Wochen verabreicht (1).

Sofern angezeigt, werden zudem einmal täglich 400 mg Moxifloxacin oral gegeben (1).

Bei Patient:innen mit Resistenz gegenüber Fluorchinolonen, die mit dem BPaL-Regime ohne Moxifloxacin behandelt werden, kann in Fällen, in denen zwischen den Monaten 4 und 6 der Behandlung keine kulturelle Konversion erreicht wurde, die Behandlungsdauer auf ärztliche Entscheidung hin von 26 Wochen auf bis zu 39 Wochen verlängert werden (1).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pretomanid	Erwachsene Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB	182-273	200 mg entspricht 1 Tablette à 200 mg	Minimum: $182 \times 200 \text{ mg} = 36.400 \text{ mg}$ Maximum: $273 \times 200 \text{ mg} = 54.600 \text{ mg}$
Kombinationspartner BPaL(M)-Regime				
+ Bedaquilin	Erwachsene Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB	Woche 1-2:		Minimum: $56 \times 100 \text{ mg} + 144 \times 100 \text{ mg} = 20.000 \text{ mg}$ Maximum: $56 \times 100 \text{ mg} + 222 \times 100 \text{ mg} = 27.800 \text{ mg}$
		14	400 mg entspricht 4 Tabletten à 100 mg	
		ab Woche 3:		
		72-111	200 mg entspricht 2 Tabletten à 100 mg	
+ Linezolid		182-273	600 mg entspricht 1 Film-tablette à 600 mg	Minimum: $182 \times 600 \text{ mg} = 109.200 \text{ mg}$ Maximum: $273 \times 600 \text{ mg} = 163.800 \text{ mg}$
± Moxifloxacin		182	400 mg entspricht 1 Film-tablette à 400 mg	$182 \times 400 \text{ mg} = 72.800 \text{ mg}$

BPaL(M): Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid, (Moxifloxacin); MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; RR: Rifampicin-Resistenz; TB: Tuberkulose

Quelle: (2)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Pretomanid durch orale Gabe von 200 mg (1 Tablette à 200 mg) einmal täglich für 26-39 Wochen (1). Bei 182-273 Behandlungstagen entspricht dies einem Jahresverbrauch von 36.400-54.600 mg.

Pretomanid wird in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid (BPaL-Regime), ggf. zusätzlich in Kombination mit Moxifloxacin (BPaLM-Regime) verabreicht.

In diesem Rahmen wird Bedaquilin in den ersten zwei Wochen in einer Dosierung von 400 mg oral (4 Tabletten à 100 mg) einmal täglich an 14 Behandlungstagen gegeben. In allen weiteren Wochen der insgesamt 26- bzw. bis zu 39-wöchigen Behandlungsdauer werden 200 mg Bedaquilin (2 Tabletten à 100 mg) dreimal wöchentlich gegeben, was 72-111 weiteren Behandlungstagen entspricht (1). Bei insgesamt 86-125 Behandlungstagen ergibt dies einen Jahresverbrauch von 20.000-27.800 mg.

Linezolid wird einmal täglich in einer Dosierung von 600 mg oral (1 Filmtablette à 600 mg) für 26-39 Wochen verabreicht (1). Bei 182-273 Behandlungstagen entspricht dies einem Jahresverbrauch von 109.200-163.800 mg.

Sofern angezeigt, werden für 26 Wochen zudem einmal täglich 400 mg Moxifloxacin (1 Filmtablette à 400 mg) oral gegeben (1). Bei 182 Behandlungstagen entspricht dies einem Jahresverbrauch von 72.800 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pretomanid	3.928,34 € Dovprela® 200 mg Tabletten, 26 Stück, PZN: 17167661	3.705,51 € (3.928,34 € - 221,06 € ^a - 1,77 € ^b)
Kombinationspartner BPaL(M)-Regime		
+ Bedaquilin	3.719,43 € SIRTURO® (Janssen-Cilag International NV) 100 mg Tabletten, 24 Stück, PZN: 11081214	3.717,66 € (3.719,43 € - 1,77 € ^b)
+ Linezolid	275,97 € ^c Linezolid - 1 A Pharma® (1 A Pharma GmbH) 600 mg Filmtabletten, 10 Stück, PZN: 11279867	253,27 € (275,97 € - 20,93 € ^a - 1,77 € ^b)
± Moxifloxacin	369,64 € ^c Moxifloxacin HEC Pharm (HEC Pharm GmbH) 400 mg Filmtabletten, 120 Stück, PZN: 11857583	339,53 € (369,64 € - 28,34 € ^a - 1,77 € ^b)
	96,91 € ^c Moxifloxacin HEC Pharm (HEC Pharm GmbH) 400 mg Filmtabletten, 30 Stück, PZN: 11857577	88,37 € (96,91 € - 6,77 € ^a - 1,77 € ^b)
	24,78 € ^c Moxifloxacin HEC Pharm (HEC Pharm GmbH) 400 mg Filmtabletten, 5 Stück, PZN: 11857519	21,95 € (24,78 € - 1,06 € ^a - 1,77 € ^b)
a: Herstellerabschlag für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V sowie Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V b: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Festbetrag BPaL(M): Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid, (Moxifloxacin); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kostenangaben entstammen der Lauer-Taxe (Stand vom 01. März 2026). Die Festbeträge wurden der Liste zu Festbetragsarzneimitteln nach § 35 SGB V entnommen (Stand vom 01. März 2026) (3).

Der Apothekenabgabepreis von Dovprela® beträgt 3.928,34 € (inklusive 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 Abs. 1 SGB V von 1,77 € und des Herstellerabschlags in Höhe von 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V von 221,06 € ergeben sich Kosten in Höhe von 3.705,51 € pro Packung (2).

Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises der weiteren Präparate wurden auf den Apothekenabgabepreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V und § 130a SGB V veranschlagt. Der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V beträgt 1,77 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a Abs. 1 SGB V beträgt 7% des Herstellerabgabepreises, der auf den Herstellerabgabepreis angerechnet wird. Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt von 10% des Herstellerabgabepreises vom Apothekenverkaufspreis abgezogen (2).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nicht zutreffend				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei Anwendung von Pretomanid fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nicht zutreffend			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pretomanid	Erwachsene Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB	25.938,57-40.760,61 €	Keine	Keine	25.938,57-40.760,61 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
BPaL-Regime					
+ Bedaquilin	Erwachsene Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB	33.458,94-44.611,92 €	Keine	Keine	33.458,94-44.611,92 €
+ Linezolid		4.812,13-7.091,56 €	Keine	Keine	4.812,13-7.091,56 €
Gesamtkosten		64.209,64-92.464,09 €	-	-	64.209,64-92.464,09 €
BPaLM-Regime					
+ Moxifloxacin	Erwachsene Patient:innen mit pulmonaler RR-TB durch MTB	538,22 €	Keine	Keine	538,22 €
Gesamtkosten		64.747,86 €	-	-	64.747,86 €
BPaL(M): Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid, (Moxifloxacin); MTB: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; RR: Rifampicin-Resistenz; TB: Tuberkulose Quelle: (2)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, 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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteile

Mit dem BPaLM-Regime steht für Patient:innen mit RR/MDR-TB erstmals eine Therapie zur Verfügung, die schon mit einer sechsmonatigen Therapiedauer eine erfolgreiche Behandlung der Patient:innen ermöglicht. Im Gegensatz dazu erfordern die in der deutschen Leitlinie alternativ empfohlenen Therapieregime ohne Pretomanid im Regelfall eine Behandlungsdauer von mindestens 18 Monaten (4). Entsprechend empfiehlt die WHO für die Behandlung der RR/MDR-TB seit 2022 vorrangig den Einsatz des BPaLM-Regimes über sechs Monate anstelle der zuvor empfohlenen längeren Behandlungsregime (5). Diese Empfehlung wurde 2023 per Amendment auch in die deutsche S2k-Leitlinie "Tuberkulose im Erwachsenenalter" übernommen (4).

Es ist somit davon auszugehen, dass allen Patient:innen mit RR/MDR-TB, die die Voraussetzungen für eine Therapie mit BPaLM erfüllen, eine solche Therapie angeboten wird. Voraussetzungen gemäß der deutschen S2k-Leitlinie sind die Behandlung durch bzw. in enger Kooperation mit einem TB-Behandlungszentrum, sowie eine molekulare Resistenztestung für Bedaquilin, Linezolid und Fluorchinolone in dafür spezialisierten Laboren (4). Die Anzahl der Patient:innen, die mit BPaLM behandelt werden, reduziert sich entsprechend um jede Patientin oder jeden Patienten, die diese Anforderungen nicht erfüllen, bzw. bei denen eine Resistenz gegenüber Bedaquilin, Linezolid und/oder Fluorchinolonen vorliegt.

Für Patient:innen mit preXDR-TB wird im Rahmen des Amendments der deutschen S2k-Leitlinie vorrangig eine individuell auf Grundlage der Ergebnisse von Resistenztestungen zusammengestellte Therapie mit mindestens vier Substanzen über mindestens 18 Monate empfohlen (4). Für die zeitlich verkürzte Therapie mit drei Wirkstoffen im Rahmen des BPaL-Regimes liegt hingegen aktuell nur eine „kann“-Empfehlung vor, sofern die entsprechenden Voraussetzungen für die Therapie gegeben sind. Somit ist davon auszugehen, dass ein kleiner Teil der Patient:innen nicht mit Pretomanid behandelt wird.

Eine genaue Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Pretomanid ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der Komplexität der diversen Einflussfaktoren nur schwer zu treffen.

Kontraindikationen

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Pretomanid innerhalb der Zielpopulation nicht behandelt werden:

- Patient:innen mit einer oder mehreren Überempfindlichkeit(en) gegenüber dem Wirkstoff, anderen Nitroimidazolen, oder einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (1)

Therapieabbrüche

Zum Zeitpunkt 72 Wochen nach Randomisierung haben in der Studie TB-PRACTECAL nur 11 Patient:innen (8%) die Behandlung abgebrochen, im Vergleich zu 50 Patient:innen (36,5%) unter der jeweiligen regionalen Standardtherapie (1).

Ambulante versus stationäre Behandlungsanteile

Die Behandlung mit Pretomanid im Rahmen der BPaL(M)-Regime ist sowohl ambulant als auch stationär durchführbar. Üblicherweise wird die Behandlung der TB in spezialisierten Zentren zunächst stationär initiiert. Solange eine hohe Infektiosität besteht, werden Patient:innen dabei isoliert. Eine Entlassung und die ambulante Weiterbehandlung kann erst erfolgen, sobald von den behandelten Patient:innen keine Ansteckungsgefahr mehr ausgeht, die Therapie im Hinblick auf die Verträglichkeit etabliert ist und je nach Ausprägung des Krankheitsbildes mindestens eine kulturelle Konversion vorliegt (6). Da diese Entwicklung für jede Patientin und jeden Patienten hochindividuell ist, können hierzu keine quantitativen Abschätzungen vorgenommen werden.

Da sich die Behandlungszeit durch die hohe Wirksamkeit der BPaL(M)-Regime insgesamt verkürzt, ist im Vergleich zu alternativen Therapieoptionen unter Behandlung mit BPaL(M) möglicherweise auch mit einer verkürzten Behandlungszeit im stationären Setting zu rechnen.

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.

Eine genaue Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile sowie deren Entwicklung ist derzeit nicht möglich, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Grundlage für die Angaben zur Behandlung, Dosierung, Verbrauch und zusätzliche bzw. sonstige GKV-Leistungen der in Abschnitt 3.3 beschriebenen Arzneimittel bildet die Fachinformation von Pretomanid. Der Apothekenabgabepreis sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, sofern nicht auf Basis von Festbeträgen berechnet, wurden der Lauer-Taxe (Stand 01. März 2026) entnommen. Festbeträge wurden der Liste zu Festbetragsarzneimitteln nach § 35 SGB V entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Mylan IRE Healthcare Limited. Fachinformation Dovprela® 200 mg Tabletten. Stand: Januar 2026.
2. Viatris Germany GmbH. Berechnung der Therapiekosten. 2026.
3. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname, Stand: 01.03. 2026. 2026. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Festbeträge/2026/festbeträge-20260301.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.03.2026]
4. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). Amendment vom 19.09.2023 zur S2k-Leitlinie Tuberkulose im Erwachsenenalter. Version 2.4. 2023. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-019>. [Zugriff am: 23.03.2026]
5. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment and care. 2025. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240107243>. [Zugriff am: 26.03.2026]
6. Robert Koch-Institut (RKI). RKI-Ratgeber Tuberkulose. 2024. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber_Tuberkulose.html. [Zugriff am: 23.03.2026]

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 folgenden Angaben zu den Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Pretomanid entnommen (1).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Pretomanid ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von TB durch arzneimittelresistente *M. tuberculosis* einzuleiten und zu überwachen.

Pretomanid sollte unter direkter Beobachtung der Einnahme (directly observed therapy, DOT) oder entsprechend den örtlichen Gepflogenheiten verabreicht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 200 mg (eine Tablette) Pretomanid einmal täglich über 26 Wochen.

Pretomanid darf nur in Kombination mit Bedaquilin (Einnahme von 400 mg einmal täglich über 2 Wochen gefolgt von 200 mg dreimal wöchentlich [mit mindestens 48 stündigem Abstand zwischen den Dosen] über insgesamt 26 Wochen) und Linezolid (Einnahme von 600 mg täglich über bis zu 26 Wochen) verabreicht werden, und zwar mit oder ohne Moxifloxacin (400 mg einmal täglich über 26 Wochen). Informationen zur Behandlungsdauer sind außerdem weiter unten enthalten.

Im Falle einer bestätigten pulmonalen TB mit Resistenz gegen Rifampicin und ein Fluorchinolon, mit oder ohne Resistenz gegen Isoniazid, sollte Pretomanid mit Bedaquilin und Linezolid kombiniert werden und Moxifloxacin sollte nicht angewendet werden.

Bei der Anwendung von Bedaquilin, Linezolid und Moxifloxacin sind die entsprechenden Hinweise in der jeweiligen Fachinformation zu berücksichtigen.

Siehe auch die Angaben zur Dosisanpassung von Linezolid in der klinischen Studie ZeNix in Abschnitt 4.4 sowie Abschnitt 5.1 der Fachinformation für weitere Einzelheiten zur Studie.

Absetzen des Behandlungsregimes mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid mit oder ohne Moxifloxacin (siehe auch Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 der Fachinformation)

- Bei Absetzen von Bedaquilin oder Pretomanid aus beliebigem Grund ist die gesamte Kombinationsbehandlung zu beenden.
- Wird Linezolid in den ersten vier aufeinanderfolgenden Behandlungswochen dauerhaft abgesetzt, ist die gesamte Kombinationsbehandlung zu beenden.
- Wird Linezolid nach den ersten vier Wochen der kontinuierlichen Behandlung abgesetzt, kann die Therapie mit Bedaquilin und Pretomanid allein und mit oder ohne Moxifloxacin fortgesetzt werden.

Versäumte Dosen

Jede versäumte Dosis von Pretomanid, Bedaquilin oder Moxifloxacin sollte am Ende der Therapie nachgeholt werden. Linezolid-Dosen, die aufgrund von Linezolid-bedingten Nebenwirkungen ausgelassen wurden, sollten am Ende der Therapie nicht nachgeholt werden.

Weitere Angaben zu Bedaquilin, Linezolid und Moxifloxacin sind der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen.

Behandlungsdauer

Die Gesamtdauer der Behandlung mit Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid mit oder ohne Moxifloxacin beträgt 26 Wochen. Die Behandlung mit Pretomanid in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid kann auf insgesamt 39 Wochen verlängert werden. Diese Verlängerung ist dann gerechtfertigt, wenn zwischen Monat 4 und 6 während der Behandlung keine Kulturkonversion stattfindet und es gemäß dem klinischen Ermessen des behandelnden Arztes begründet ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Pretomanid bei älteren Patienten vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid bei älteren Patienten sind daher nicht erwiesen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid bei Kindern und Jugendlichen sind bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Pretomanid sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die Tabletten werden zusammen mit etwas Wasser geschluckt. Wenn es dem Patienten schwerfällt, eine ganze Tablette zu schlucken, ist es eine akzeptable Alternative, die Tabletten zu zerdrücken und mit Wasser zu mischen und so einzunehmen. Die Einnahme sollte unmittelbar nach dem Zerdrücken und Mischen mit Wasser erfolgen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Nitroimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pretomanid als Teil des empfohlenen Behandlungsregimes bei Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln als Bedaquilin und Linezolid mit oder ohne Moxifloxacin sind nicht erwiesen, weshalb Pretomanid nicht in andere Behandlungsregimes eingeschlossen werden sollte.

Hepatotoxizität

Bei der Anwendung der Kombination aus Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid mit oder ohne Moxifloxacin kann Hepatotoxizität auftreten. Die Leberfunktionswerte sind zu überwachen. Alkohol und hepatotoxische Arzneimittel (einschließlich pflanzlicher Ergänzungsmittel), die nicht im Abschnitt zu den Anwendungsgebieten aufgeführt sind (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation), sollten während der Behandlung vermieden werden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.

Die auftretenden Symptome und Anzeichen (u. a. Ermüdung, Anorexie, Übelkeit, Ikterus, dunkler Urin, Empfindlichkeit der Leber und Hepatomegalie) sollten während der Therapie behandelt werden. Die Laborwerte (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST], alkalische Phosphatase und Bilirubin) sollten im Verlauf der Behandlung zu Beginn, im ersten Monat mindestens einmal wöchentlich, im zweiten Monat alle zwei Wochen und danach einmal monatlich sowie nach Bedarf überprüft werden. Bei Hinweisen auf eine neu aufgetretene oder sich verschlechternde Leberfunktionsstörung sollten auf eine Virushepatitis getestet und andere hepatotoxische Arzneimittel abgesetzt werden. Das komplette Behandlungsregime sollte ausgesetzt werden, wenn:

- Aminotransferasen und Gesamtbilirubin auf mehr als das Doppelte der Obergrenze des Normalbereichs ansteigen.

- Aminotransferasen auf mehr als das 8 Fache der Obergrenze des Normalbereichs ansteigen.
- Aminotransferasen auf mehr als das 5 Fache der Obergrenze des Normalbereichs ansteigen und diese Werte länger als 2 Wochen anhalten.

Die Behandlung kann unter engmaschiger Überwachung wieder aufgenommen werden, wenn sich die Leberenzymwerte wieder normalisiert haben und die klinischen Symptome abgeklungen sind.

Anpassung/Unterbrechung der Behandlung aufgrund von Linezolid-bedingten Nebenwirkungen

Im Behandlungsverlauf kann eine Anpassung der Dosierung oder eine Unterbrechung der Gabe von Linezolid erforderlich sein, um die bekannten Toxizitäten von Linezolid zu behandeln. Die nachstehenden Empfehlungen beruhen auf den Verfahren, die in der ZeNix-Studie zum Einsatz kamen (Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Myelosuppression

Bei Patienten, die Linezolid im Rahmen der Kombinationstherapie erhalten, sollte zumindest zu Beginn der Behandlung, nach zwei Wochen und danach monatlich das große Blutbild erfasst werden. Da die hämatologischen Parameter von Messung zu Messung schwanken, sollten Abnahmen unter Berücksichtigung des medizinischen Allgemeinzustands des Patienten beurteilt werden. Wenn der Abfall der Blutwerte vermutlich durch Linezolid bedingt ist, können die nachfolgenden Leitlinien berücksichtigt werden. In den folgenden Situationen ist ein Unterbrechen der Behandlung mit Linezolid oder eine Dosisreduktion von Linezolid auf 300 mg zu erwägen.

- Anämie – bei Abnahme des Hämoglobins auf weniger als 80 g/l oder um mehr als 25 % des Ausgangswerts.
- Leukopenie – bei Abnahme der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) auf weniger als $0,75 \times 10^9/l$ oder deutlich unter den Ausgangswert. Vor weiteren Entscheidungen müssen die Werte in einem Wiederholungstest bestätigt werden, da die absolute Neutrophilenzahl im Tagesverlauf und aufgrund anderer Ursachen schwanken kann.
- Thrombozytopenie – bei Abnahme der Thrombozyten auf weniger als $50 \times 10^9/l$ oder deutlich unter den Ausgangswert. Im Idealfall werden die Werte vor weiteren Entscheidungen in einem Wiederholungstest bestätigt.

Wird eine Verbesserung der Myelosuppression beobachtet, ist zu erwägen, die Gabe von Linezolid in der Anfangsdosis oder der halben Anfangsdosis wieder aufzunehmen.

Periphere Neuropathie und Optikusneuropathie

Eine periphere Neuropathie im Zusammenhang mit Linezolid ist im Allgemeinen reversibel oder verbessert sich bei Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder Absetzen von Linezolid. Wird eine Verbesserung der peripheren Neuropathie beobachtet, ist zu erwägen, die

Gabe von 300 mg Linezolid (die halbe Anfangsdosis) wieder aufzunehmen. In den klinischen Studien (Abschnitt 5.1) nahm die Inzidenz von Unterbrechung/Dosisreduktion/Absetzen von Linezolid aufgrund einer peripheren Neuropathie nach ca. 2 Behandlungsmonaten bis zum Therapieende kontinuierlich zu. Bei allen Patienten unter der Kombinationsbehandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid mit oder ohne Moxifloxacin ist das Sehvermögen zu überwachen. Wenn es bei einem Patienten zu Symptomen einer eingeschränkten Sehfunktion kommt, ist die Gabe von Linezolid zu unterbrechen und zügig eine ophthalmologische Untersuchung auf Anzeichen einer Optikusneuropathie durchzuführen.

Laktatazidose

Laktatazidose ist eine bekannte Nebenwirkung von Linezolid. Patienten, bei denen es wiederholt zu Übelkeit oder Erbrechen kommt, sind unverzüglich medizinisch zu untersuchen, einschließlich einer Beurteilung der Bicarbonat- und Milchsäurespiegel, und es sollte eine Unterbrechung der Gabe von Linezolid in Erwägung gezogen werden. Wenn die Anzeichen und Symptome der Laktatazidose abgeklungen sind, kann die Gabe von Linezolid unter engmaschiger Überwachung in niedrigerer Dosierung wieder aufgenommen werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Bei der Kombinationsbehandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid mit oder ohne Moxifloxacin wurde von einer QT-Verlängerung berichtet. QT-Verlängerung ist eine bekannte Nebenwirkung von Bedaquilin und Moxifloxacin. Bedaquilin in Kombination mit Pretomanid scheint zu einer stärkeren QT-Verlängerung zu führen als mit Bedaquilin allein zu erwarten wäre. Der Einfluss von Pretomanid ist jedoch nicht vollständig geklärt.

Bei der Kombinationsbehandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid mit oder ohne Moxifloxacin sollte vor Beginn und während der Behandlung mindestens einmal monatlich ein EKG aufgezeichnet werden. Die Kalium-, Calcium- und Magnesiumwerte im Serum sollten zu Beginn der Behandlung erfasst und bei Abweichungen von den Normwerten korrigiert werden. Bei Nachweis einer QT-Verlängerung sollten die Elektrolytwerte weiter überwacht werden.

Folgende Faktoren können das Risiko für eine QT-Verlängerung erhöhen:

- Torsade de Pointes in der Anamnese
- angeborenes Long-QT-Syndrom in der Eigen- oder Familienanamnese
- bestehende oder anamnestische Hypothyreose
- bestehende Bradyarrhythmie
- Herzinsuffizienz oder bekannte strukturelle Herzerkrankung
- mit der Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall (QTcF) >450 ms (durch erneutes EKG bestätigt) oder
- Calcium-, Magnesium- oder Kaliumwerte im Serum unter der Untergrenze des Normalbereichs.

Wenn der Patient eine klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie oder ein QTcF-Intervall von mehr als 500 ms (durch erneutes EKG bestätigt) aufweist, muss die gesamte Behandlung mit Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid mit oder ohne Moxifloxacin abgesetzt werden. Bei Auftreten einer Synkope sollte zwecks Ausschluss einer QT-Verlängerung ein EKG durchgeführt werden.

Das Risiko für eine QT-Verlängerung bei der Kombinationsbehandlung bei Expositionen über dem therapeutischen Bereich wurde nicht untersucht. Das Risiko kann bei erhöhter systemischer Exposition gegenüber Pretomanid erhöht sein (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile

Dovprela enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dovprela enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Pretomanid

CYP3A4 Induktoren

Pretomanid wird zum Teil durch CYP3A4 metabolisiert. Folglich kann die Exposition gegenüber Pretomanid bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4 Induktoren verringert sein. In Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei wiederholter Gabe von Pretomanid und wiederholter Gabe von Rifampicin oder Efavirenz war die AUC_{0-24h} von Pretomanid um 66% bzw. 35% verringert. Aufgrund der Möglichkeit einer verminderten therapeutischen Wirkung von Pretomanid infolge einer verringerten systemischen Exposition sollte die gleichzeitige Anwendung von Pretomanid und mäßigen oder starken, systemisch angewendeten CYP3A4 Induktoren (z. B. Efavirenz, Etravirin, Rifamycine einschließlich Rifampicin, Rifapentin und Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen bei wiederholter Gabe von Pretomanid und wiederholter Gabe von Ritonavir-geboostertem Lopinavir war die AUC_{0-24h} von Pretomanid um 17% verringert.

Wirkungen von Pretomanid auf andere Arzneimittel

Wirkung auf CYP2C8-, 2C9- und 2C19-Substrate

Während *In-vitro*-Studien zeigen, dass Pretomanid ein Induktor von CYP2C8 ist, können die Studien das Potenzial von Pretomanid, CYP2C9 und 2C19 zu induzieren, nicht eindeutig klären. Eine Induktion *in vivo* kann aufgrund fehlender klinischer Studien nicht ausgeschlossen werden. Wenn Pretomanid gemeinsam mit Substraten von CYP2C8, 2C9 und 2C19 wie etwa

Paclitaxel, Warfarin und Mephenytoin angewendet wird, sollten Verschreiber und deren Patienten auf eine möglicherweise verringerte Wirksamkeit dieser Substrate achten.

Wirkung auf OAT3, OATP1B3-, P-gp- und BCRP-Substrate

Pretomanid hemmt das Transportprotein OAT3 *in vitro*, was klinisch zu erhöhten Konzentrationen von Arzneimitteln, die ein Substrat von OAT3 sind, und einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen dieser Arzneimittel führen könnte.

Wenn Pretomanid gleichzeitig mit OAT3 Substraten (z. B. Methotrexat, Benzylpenicillin, Indometacin, Ciprofloxacin) angewendet wird, sollten der Patient auf OAT3-Substrat-bedingte Nebenwirkungen überwacht und ggf. Dosisreduktionen der OAT3 Substrate in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Pretomanid BCRP, OATP1B3 und P-gp hemmt. Klinische Studien zur Untersuchung dieser Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gemeinsame Anwendung von Pretomanid mit empfindlichen OATP1B3-Substraten (z. B. Valsartan, Statine), BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin, Prazosin, Glyburid, Sulfasalazin) und P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatranetexilat, Verapamil) zu einer erhöhten Exposition gegenüber diesen Substraten führen kann. Bei gemeinsamer Anwendung von Pretomanid mit Substraten von OATP1B3, BCRP oder P-gp ist eine Überwachung auf arzneimittelbedingte Nebenwirkungen durch die gemeinsam angewendeten Arzneimittel vorzunehmen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pretomanid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die embryo-fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Pretomanid soll nur dann bei Schwangeren angewendet werden, wenn der Nutzen für die Patientin das mögliche Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pretomanid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Pretomanid in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Pretomanid zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten vom Menschen zu den Auswirkungen von Pretomanid auf die Fertilität vor. Die orale Gabe von Pretomanid an männliche Ratten verursachte eine deutlich verminderte Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pretomanid kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei manchen Patienten, die Pretomanid einnahmen, wurde von Schwindelgefühl berichtet, und bei manchen Patienten kam es zu Sehstörungen. Dies sollte bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu einer akuten Überdosierung von Pretomanid vor. Bei vorsätzlicher oder versehentlicher Überdosierung sollten allgemeine Maßnahmen zur Unterstützung der grundlegenden Vitalfunktionen einschließlich Überwachung der Vitalzeichen ergriffen und ein EKG durchgeführt werden.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II Abschnitt B bzw. Abschnitt C der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Pretomanid entnommen (1).

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung

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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ein Annex IV zum *European Public Assessment Report* (EPAR) von Pretomanid liegt nicht vor. Die folgenden Abschnitte wurden dem Anhang II Abschnitt D der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Pretomanid entnommen (1).

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).

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Folgende Angaben zu vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung können dem Risk-Management-Plan entnommen werden (2):

- Spezifische Informationen wie Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Hinweise zur richtigen Anwendung in der Packungsbeilage und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die sich an Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe richten;
- Wichtige Hinweise auf der Verpackung des Arzneimittels;
- Die zugelassene Packungsgröße – die Menge des Arzneimittels in einer Packung wird so gewählt, dass eine korrekte Anwendung des Arzneimittels gewährleistet ist;
- Der rechtliche Status des Arzneimittels – die Art und Weise, wie ein Arzneimittel an den Patienten abgegeben wird (z. B. mit oder ohne Rezept), kann dazu beitragen, seine Risiken zu minimieren.

Zusammen bilden diese Maßnahmen routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung.

Zusätzlich zu diesen Maßnahmen werden Informationen über Nebenwirkungen kontinuierlich gesammelt und regelmäßig analysiert, einschließlich einer PSUR-Bewertung, damit bei Bedarf sofort Maßnahmen ergriffen werden können. Diese Maßnahmen stellen routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten dar.

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Mit dem Beschluss vom 07. August 2025 hat der G-BA die Einstufung von Pretomanid als Reserveantibiotikum bestätigt (3).

Pretomanid ist zugelassen für die Anwendung

- in Kombination mit Bedaquilin, Linezolid und Moxifloxacin zur Behandlung von Erwachsenen mit pulmonaler Tuberkulose (TB) durch *Mycobacterium tuberculosis* mit Resistenz gegen Rifampicin, mit oder ohne Resistenz gegen Isoniazid
- und
- in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid zur Behandlung von Erwachsenen mit pulmonaler TB durch *M. tuberculosis* mit Resistenz gegen Rifampicin und ein Fluorchinolon, mit oder ohne Resistenz gegen Isoniazid (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen (4).

Gemäß Fachinformation soll zudem die Therapie mit Pretomanid durch in der Behandlung von TB erfahrene Ärztinnen oder Ärzte initiiert und überwacht werden (4).

Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt die Therapieplanung durch oder unter Begleitung einer/eines in der TB-Therapie erfahrenen Ärztin/Arztes/Zentrums durchzuführen (5). Außerdem sieht die Leitlinie vor, dass vor Einleitung der Therapie die Diagnose durch den Nachweis der Erreger gesichert werden soll, eine Empfehlung, die auch in der aktuellen S3-Leitlinie „Antibiotikatherapie schwerer Infektionen mit multiresistenten Bakterien“ gegeben wird (6), und vom ersten verfügbaren Bakterienisolat eine Resistenzprüfung für die Medikamente der Standardtherapie (Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid) durchgeführt werden soll. Bei Nachweis von Resistenzen gegen diese Medikamente erfolgt die

weitere Diagnostik und Therapieplanung in spezialisierten Behandlungszentren. Hier muss eine Resistenzprüfung für Medikamente der Nicht-Standardtherapie (darunter die Fluorchinolone) erfolgen.

Erkrankung oder Tod in Bezug auf eine behandlungsbedürftige TB sind gemäß IfSG innerhalb von 24 Stunden namentlich dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden (7). Ergebnisse zum Erreger- bzw. Resistenznachweis liegen für die allermeisten TB-Fälle vor. Im Jahr 2024 wurden dem RKI für 89% der diagnostizierten Patient:innen Ergebnisse zum Erregernachweis übermittelt. Für 94,4% der Patient:innen mit positivem Kulturenachweis lag auch ein Ergebnis der Resistenztestung vor (8). Die Anteile der getesteten Patient:innen sind sowohl in Bezug auf den Erregernachweis als auch auf die Resistenztestung in den letzten 15 Jahren stetig angestiegen (9).

Dadurch ist gewährleistet, dass die für die Anwendung von Pretomanid notwendigen Informationen vorliegen und der Einsatz ausschließlich erregerspezifisch bei Patient:innen mit pulmonaler TB durch MTB mit Resistenz gegen Rifampicin und ggf. weiteren Antibiotika erfolgt. Eine strenge Indikationsstellung für den Einsatz als Reserveantibiotikum wird somit sichergestellt.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen zu den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 basieren auf der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und dem RMP für Pretomanid (1, 2). Die Angaben in Abschnitt 3.4.5 wurden der Fachinformation für Pretomanid, der aktuellen S2k-Leitlinie zur Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenenalter sowie weiterführender Literatur entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Dovprela. 2026. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/dovprela-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 06.03.2026]
2. European Medicines Agency (EMA). Risk Management Plan for Pretomanid - Version 2.1. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/pretomanid-fgk-epar-risk-management-plan_en.pdf. [Zugriff am: 06.03.2026]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35a Abs. 1c SGB V. 2025.
4. Mylan IRE Healthcare Limited. Fachinformation Dovprela® 200 mg Tabletten. Stand: Januar 2026.
5. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). S2k-Leitlinie Tuberkulose im Erwachsenenalter. Version 2.4. 2022. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-019>. [Zugriff am: 23.03.2026]
6. Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM). S3-Leitlinie: Antibiotikatherapie schwerer Infektionen mit multiresistenten Bakterien – MRETher – Neuerstellung Oktober 2025. Langversion, 1.0, AWMF-Registernummer 067-011. 2025. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/067-011>. [Zugriff am: 30.03.2026]
7. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG). §7 Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern. 2025. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_7.html. [Zugriff am: 23.03.2026]
8. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2024. 2025. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/T/Tuberkulose/Download/TB2024.pdf?blob=publicationFile&v=4>. [Zugriff am: 23.03.2026]
9. Viatris Germany GmbH. Herleitung der Patientenzahlen. 2026.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die aktuelle Fachinformation von Pretomanid mit Stand von Januar 2026 führt keine notwendigen weiteren ärztlichen Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie auf (1).

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Mylan IRE Healthcare Limited. Fachinformation Dovprela® 200 mg Tabletten. Stand: Januar 2026.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
Nicht zutreffend								
Gesamt								
In Prozent (%)								
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System; LPFV: Last Patient First Visit; LPI: Last Patient In; NCT: National Clinical Trial								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu

einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.