

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Bedaquilin (Sirturo[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

*Teil der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit
pulmonaler multiresistenter Tuberkulose*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	85
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2017.....	34
Tabelle 3-2: Inzidenz der Tuberkulose in Deutschland von 2008 bis 2017.....	36
Tabelle 3-3: Inzidenz der multiresistenten Tuberkulose in Deutschland von 2008 bis 2017 ..	38
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz der MDR-TB von 2018 bis 2023	41
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-6: Übersicht zu den Berechnungsschritten zur Ableitung der Zielpopulation.....	42
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	62
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	63
Tabelle 3-16: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Bedaquilin.....	64
Tabelle 3-17: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Protionamid	64
Tabelle 3-18: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Terizidon.....	64
Tabelle 3-19: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Para-Aminosalicylsäure (PAS).....	65
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Übersicht über die verschiedenen Resistenzniveaus der Tuberkulose	17
Abbildung 3-2: Schrittweises Vorgehen zum Aufbau eines MDR-/XDR-TB-Therapieregimes	24
Abbildung 3-3: WHO-Gruppierung der Arzneimittel für Langzeitregime in der MDR-TB-Therapie.....	27
Abbildung 3-4: Auswertung und Berichterstattung	33
Abbildung 3-5: Zeitlicher Verlauf der Tuberkulose-Inzidenz von 2002 - 2017	37
Abbildung 3-6: Anteil im Ausland geborener Personen unter den übermittelten TB-Erkrankten – Vergleich der Jahre 2002 bis 2017	38
Abbildung 3-7: Prozentualer Anteil der MDR-TB nach Geburtsland Deutschland, NUS und andere Länder im zeitlichen Verlauf 2002 bis 2017	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AMVSG	Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV
AST	Aspartat-Aminotransferase
BAMF	Bundesamt für Migration und Flüchtlinge
BR	Sockeltherapie (engl. Backbone Regime)
DC	dendritische Zellen
DDD	Definierte Tagesdosen (engl. Defined Daily Dose)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOT	Direkt überwachte Medikamentenausgabe (engl. Directly Observed Therapy)
DS-TB	Arzneimittelsensitive Tuberkulose (engl. Drug-Sensitive Tuberculosis)
DZK	Deutsches Zentralkomitee zur Behandlung der Tuberkulose
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (engl. European Public Assessment Report)
EU	Europäische Union
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LTBI	Latente tuberkulöse Infektion
MDR-TB	Multiresistente Tuberkulose (engl. Multidrug Resistant Tuberculosis)
mg	Milligramm
MTB	Mykobakterium Tuberculosis
NUS	Neue Unabhängige Staaten der früheren Sowjetunion

pre-XDR-TB	Prä-extensive resistente Tuberkulose (engl. Pre-extensively Drug Resistant Tuberculosis)
RKI	Robert Koch-Institut
RR-TB	Rifampicin-resistente Tuberkulose
SGB	Sozialgesetzbuch
STIKO	Ständige Impfkommission
TB	Tuberkulose
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
XDR-TB	Extensiv resistente Tuberkulose (engl. Extensively Drug Resistant Tuberculosis)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und Kapitel 5 § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Bedaquilin durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden damit als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen (2).

Bei Bedaquilin handelt es sich um ein Antibiotikum, welches in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt. Gem. § 5 Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) sowie Kapitel 5 § 5 und § 18 VerfO ist bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation zu berücksichtigen (2, 3).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Nicht zutreffend.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. European Medicines Agency (EMA). *Public summary of opinion on orphan designation.* EMA/COMP/247350/2005 Rev. 4. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005305.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. März 2018. Stand: 6. Juli 2018.* 2018. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf.
3. AM-NutzenV. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)* 2017 [16.08.2018]. <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick

Bei der Tuberkulose (TB) handelt es sich um eine chronisch verlaufende Infektionskrankheit, welche durch Bakterien des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes verursacht wird und vorwiegend die Lunge betrifft (pulmonale TB) (1). Früher wurde die TB auch als „Schwindsucht“ oder „Weißer Tod“ bezeichnet, da die Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium zu starkem Gewichtsverlust, körperlicher Schwäche und in den meisten Fällen zum Tode führte. Auch heute noch wird die 10-Jahres-Mortalität einer unbehandelten aktiven TB-Erkrankung auf über 70% geschätzt (2).

Mycobacterium tuberculosis wird durch feinste erregerehaltige Tröpfchen (Aerosole) von Mensch zu Mensch übertragen und mit der Atemluft in die Lunge aufgenommen. Andere Infektionswege sind äußerst selten. Erstmals wurde der Erreger 1882 von Robert Koch beschrieben. Mittlerweile gilt die Erkrankung hinsichtlich ihrer Pathogenese (Krankheitsentstehung) als gut erforscht, dennoch ist die TB noch immer nicht besiegt. Das liegt einerseits an den spezifischen Eigenschaften des Erregers, u.a. macht dessen besondere „Ummantelung“ ihn für Antibiotika weitgehend unangreifbar. Zudem entwickelt *Mycobacterium tuberculosis* gegen die wenigen wirksamen Medikamente zunehmend Resistenzen. Auch gibt es bis heute keinen wirksamen Impfschutz gegen Tuberkulose. Der einzige zugelassene Impfstoff schützt lediglich gegen schwere Verläufe der Tuberkulose im Kindesalter, der Impfschutz verliert sich bei den Erwachsenen und eine Auffrischung (Booster) der Impfung ist nicht möglich. Hinzu kommen die mangelhafte Gesundheitsversorgung und schlecht funktionierende TB-Kontrollprogramme in den so genannten „high burden countries“ (siehe nächster Abschnitt) sowie die teilweise geografische Überlappung der HIV- und TB-Epidemien (3).

Die globale Tuberkulose-Situation

Die TB ist weltweit die häufigste zum Tode führende bakterielle Erkrankung. Sie zählt mit jährlich ca. 1,6 Mio. Todesfällen zu den zehn häufigsten Todesursachen und steht damit in der Statistik noch vor HIV/AIDS. Laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkrankten im Jahr 2017 rund 10,0 Mio. (Spanne 9,0 Mio. bis 11,1 Mio.) Menschen an einer TB, davon geschätzt rund 460.000 Menschen an einer multiresistenten TB (MDR-TB), bei der unter

anderem die beiden wichtigsten TB-Medikamente Isoniazid und Rifampicin nicht mehr wirken (4).

Das Vorkommen der Erkrankung, die Prävalenz / Inzidenz, variiert weltweit sehr stark und betrifft vor allem Entwicklungs- und Schwellenländer bzw. -regionen wie Afrika, Südostasien, Indien und einige lateinamerikanische Staaten. In Indien, Indonesien, China, Indonesien, den Philippinen, Pakistan, Nigeria, Bangladesch und Südafrika traten rund zwei Drittel der weltweiten TB-Erkrankungsfälle auf, damit stehen diese Länder allesamt auf der WHO-Liste der „high burden countries“. Allerdings weisen auch Osteuropa sowie die Nachfolgestaaten der früheren Sowjetunion hohe Inzidenzen auf. China, Indien und Russland waren im Jahr 2017 die Länder mit den meisten MDR-TB-Fällen und verzeichneten gemeinsam rund 47% der weltweiten MDR-TB-Fälle. Die Neuen Unabhängigen Staaten (NUS) der früheren Sowjetunion hatten den größten Anteil an MDR-TB-Fällen (4).

In Deutschland, wie auch in vielen anderen Industrienationen, ist es aufgrund der guten medizinischen Versorgung und umfangreicher Hygienemaßnahmen gelungen, die TB weitestgehend einzudämmen. Die Fallzahlen waren über viele Jahre rückläufig, so dass die TB dort nahezu in Vergessenheit geraten war. Allerdings werden auch in Deutschland in den letzten Jahren wieder steigende Fallzahlen beobachtet. Das seitens der WHO vorgegebene Ziel für Niedriginzidenzländer, nämlich die TB bis 2050 vollständig zu eliminieren, scheint somit nach aktuellem Stand nicht erreichbar (5).

Ätiologie

In dem für die TB ursächlichen Erregerkomplex *M. tuberculosis* werden verschiedene Spezies u.a. *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. microti* und *M. canetti* zusammengefasst (6). Die Bakterien sind aerob, unbeweglich, langsam wachsend und stäbchenförmig. Basierend auf ihren Eigenschaften für die Färbung in der Mikroskopie werden sie als „säurefest“ bezeichnet (7). Der mit Abstand am häufigsten beim Menschen nachgewiesene Erreger ist *M. tuberculosis* (MTB), der in Deutschland im Jahr 2016 in rund 97% aller bestätigten TB-Fälle nachgewiesen wurde (8). Für *M. tuberculosis* und *M. africanum* dient nur der Mensch als Reservoir (3).

Übertragung und Krankheitsverlauf

Exposition

Die häufigste Ursache für eine Ansteckung ist eine pulmonale „offene“ TB (siehe unten), dabei werden die Erreger durch einen Hustenstoß auf dem Luftweg übertragen. MTB kann sich außerhalb von Bronchialsekret – je nach Manifestationsort der TB – auch in zahlreichen anderen Materialien befinden, z.B. Magensaft, Urin, Stuhl, Liquor, offene Wunden, Fisteln, die einen Luftanschluss finden. Allerdings erfolgt eine Infektion über derartige Quellen nur selten. Die Lunge bleibt die häufigste Quelle und auch der häufigste Manifestationsort der primären Infektion. Dabei werden die Erreger aerogen, also über die Luft, von einer erkrankten Person auf eine gesunde Kontaktperson übertragen. Voraussetzung ist, dass der Krankheitsherd in der

Lunge Anschluss an die Luftwege hat (dann wird von einer offenen pulmonalen TB gesprochen). Durch Sprechen, Husten und Niesen können erregerehaltige Aerosole an die Umgebungsluft abgegeben und von anderen Menschen eingeatmet werden. Dabei hat u.a. die Anzahl der ausgeschiedenen TB-Bakterien Einfluss auf die Infektiosität: Patienten, bei denen säurefeste Stäbchen im Bronchialschleim (Sputum) mikroskopisch nachgewiesen werden können („mikroskopisch positiv“), gelten als besonders ansteckend. Sofern lediglich ein kultureller oder molekularbiologischer Nachweis von MTB gelingt, wird die Ansteckungsfähigkeit als geringer eingestuft (7). Es wird davon ausgegangen, dass ein an einer offenen TB leidender Patient je nach sozialem Kontakt und Hygienestandard etwa zehn bis fünfzehn weitere Kontaktpersonen infiziert (9).

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

- Häufigkeit, Dauer und Enge des Kontakts mit einer an infektiöser TB erkrankten Person
- Menge und Virulenz der inhalierten Erreger
- Empfänglichkeit der exponierten Person (abwehrmindernde Faktoren können u.a. sein: Unterernährung, Immunsuppression, Diabetes mellitus, Alkoholkrankheit, Drogenkonsum, HIV-Infektion usw.) (7)

Primärinfektion der pulmonalen TB

Die über die Atemluft aufgenommenen Erreger gelangen zunächst in die gut belüfteten basalen Lungenabschnitte, wo sie nach dem Eindringen in die Lungenbläschen (Alveolen) von den Fresszellen des Immunsystems, die auf der Oberfläche der Lungenbläschen vorkommen (Alveolarmakrophagen), phagozytiert werden. MTB kann die Makrophagen so manipulieren, dass die Fresszellen den Erreger zwar aufnehmen, aber nicht zerstören („verdauen“) können. So kreiert der Erreger eine Nische, in der er sich vermehren kann. Wenn die Kapazitätsgrenze des Makrophagen erreicht ist, platzt die Zelle und es werden zahlreiche MTB Erreger freigesetzt, die weitere Makrophagen infizieren. Dadurch werden weitere Fresszellen, darunter auch sogenannte dendritische Zellen (DC) angelockt. Die DC wandern in die regionalen Lymphknoten aus und haben dort Kontakt mit den Lymphozyten. Dadurch wird die spezifische Immunantwort ausgelöst. Die Lymphozyten wandern in die Lunge ein und lagern sich dort direkt den Makrophagen an, sie bilden förmlich einen Wall um die infizierten Makrophagen und grenzen diese vom umgebenden gesunden Lungengewebe ab. So entsteht das Granulom, eine u.a. für die TB typische Zellformation, in dessen Mitte die Makrophagen und ihre Zellabkömmlinge, die Epitheloidzellen und mehrkernigen Langhans-Riesenzellen sitzen, umgeben von einem mehrschichtigen Wall aus hauptsächlich T-Lymphozyten und wenigen B-Lymphozyten. Die Interaktion zwischen Makrophagen und T-Lymphozyten ist entscheidend für die erfolgreiche Eindämmung der Infektion. Dabei tragen die T-Lymphozyten zur Aktivierung der Makrophagen bei, die notwendig ist, damit der Makrophage MTB erfolgreich degradieren kann (10). Bei ca. 90-95% aller infizierten Personen gelingt es im Rahmen der oben beschriebenen Immunreaktion die Infektion einzudämmen (11). Dabei geht man basierend auf dem heutigen Verständnis von der Tuberkulose nicht davon aus, dass die Erreger vollständig eliminiert werden, vielmehr

stellt sich ein sogenanntes immunologisches Äquilibrium ein. Dieses Äquilibrium wird sowohl durch die fortlaufende Immunreaktion im Granulom wie auch von MTB selbst unterhalten, das in einem niedrig replikativen Zustand in den Makrophagen des Granuloms überlebt. Man spricht auch von dormanten (ruhenden) Erregern. Dies ist die latente Infektion mit MTB (LTBI siehe unten) (10).

Von der Infektion bis zur Etablierung eines stabilen Granuloms als Repräsentant des immunologischen Äquilibriums dauert es etwa zwei Monate. In dieser Frühphase der Infektion können Erreger über die auswandernden dendritischen Zellen, aber auch über eine seltene frühe Streuung über die Blutbahn in andere Organe transportiert werden. Hier findet dieselbe beschriebene Immunreaktion statt. Eine Tuberkulose kann sich also in jedem beliebigen Organ etablieren (11).

Latente tuberkulöse Infektion (LTBI)

Die latente Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* beschreibt die Persistenz vitaler *M. tuberculosis*-Bakterien im Organismus nach einer Infektion. Die infizierte Person ist klinisch gesund und nicht ansteckend für ihre Umgebung. Verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen immunologischer Kontrolle und bakterieller Aktivität zu Ungunsten der Immunität, kann sich aus der LTBI eine Tuberkulose entwickeln (die sogenannte „Reaktivierung“; siehe unten) (12).

In ca. 90 - 95% der Fälle ist hier der Körper in der Lage, die TB-Infektion zu kontrollieren und die Mykobakterien dauerhaft so einzudämmen, dass es bei einem intakten Immunsystem nicht zum Ausbruch der aktiven TB-Erkrankung kommt (13). Gerät das immunologische Äquilibrium aus dem Gleichgewicht, z.B. wenn die wichtigen T-Zellen aufgrund einer HIV-Infektion zerstört werden oder eine Person aufgrund einer anderen Erkrankung immunschwächende Medikamente erhält (z.B. rheumatoide Arthritis), dann können sich die persistenten Erreger vermehren und es kommt zu einer Reaktivierung bzw. Progression der Infektion (siehe unten) (10, 14). Eine präventive medikamentöse Therapie (Chemoprävention) ist nur bei einem erhöhten Risiko für eine spätere Entwicklung einer aktiven TB-Erkrankung indiziert. Im Sinne der epidemiologischen Kontrolle ist es von Bedeutung, bei Personen mit einem Risiko, z.B. vor Beginn einer immunschwächenden Therapie, eine LTBI auszuschließen (12).

Nach Schätzungen der WHO wird davon ausgegangen, dass rund ein Drittel der Weltbevölkerung latent mit einer TB infiziert ist und somit ein Reservoir für spätere Erkrankungen darstellt (14). Das Risiko für eine Krankheitsprogression / Reaktivierung liegt bei einer LTBI etwa bei 5-15%, wobei der Großteil der Personen mit LTBI innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Primärinfektion erkrankt (15).

Primärtuberkulose

Etwa 5-10% der infizierten Personen zeigt sich im Anschluss an die primäre Infektion eine Progression zu einer sogenannten Primärtuberkulose. In diesem Fall gelingt es dem Körper nicht, die Infektion erfolgreich einzudämmen (11).

Es entstehen keine stabilen Granulome und die Makrophagen dienen MTB als Wirtszelle, in der sich die Erreger unkontrolliert vermehren können. Ist die Kapazitätsgrenze der Makrophagen erreicht, platzen die Zellen und es wird nicht nur MTB freigesetzt, sondern auch zahlreiche Zellinhaltsstoffe, die das umgebende Lungengewebe auflösen können (10). Der Zelluntergang führt zur Ausbildung von Nekrosen. Es entstehen Hohlräume in der Lunge (Kavernen), die zum Teil mit käsigem Material gefüllt sind. Diese Verkäsung ist typisch für die Tuberkulose. Solange die Kavernen keinen Anschluss an das Bronchialsystem haben, spricht man von einer geschlossenen, pulmonalen Tuberkulose. Die Patienten sind krank, aber nicht infektiös. Wenn es im Rahmen der Gewebeerstörung zu einem Anschluss der Kaverne an das Bronchialsystem kommt, liegt eine offene TB vor und die Patienten sind oftmals hochinfektiös, da sie üblicherweise unbehandelt eine große Anzahl an Bakterien durch Husten in die Umgebung abgeben (13).

Im Verlauf der Primärtuberkulose können verschiedene Komplikationen auftreten. Aufgrund der Gewebeerstörung können die Erreger sich über das Blut- und Lymphsystem massenhaft im gesamten Körper ausbreiten (primäre Generalisation). Diese Verlaufsform, die sogenannte Miliartuberkulose, findet sich vor allem bei immungeschwächten Patienten, sie ist in Deutschland mittlerweile selten. Bei den Patienten finden sich hirsegroße tuberkulöse Herde in verschiedenen Organen, wie bspw. Leber, Milz, Niere oder Hirnhäuten. Bei extremer Abwehrschwäche kann es zur fulminanten Landouzy-Sepsis mit in der Regel tödlichem Ausgang kommen (13).

Weltweit zeigen Kleinkinder das höchste Progressionsrisiko nach einer Primärinfektion. In Deutschland sowie vielen anderen Industrienationen sind darüber hinaus Menschen mit einer verminderten Immunabwehr (beispielsweise aufgrund fortgeschrittenen Alters, einer HIV-Infektion, Tumorerkrankung, immunsuppressiven Therapien, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus etc.) gefährdet. In den Entwicklungs- und Schwellenländern hingegen wird die TB-Erkrankung in erster Linie durch Mangel- und Unterernährung, schlechte hygienische Bedingungen sowie die teilweise hohe Prävalenz der HIV-Infektion begünstigt (11).

Endogene Reaktivierung (ehemals postprimäre Tuberkulose)

Viele Jahre bis zu mehreren Jahrzehnten nach der primären Infektion kann es zu einer endogenen Reaktivierung von MTB kommen. Dabei „kippt“ das immunologische Äquilibrium zugunsten der „ruhenden“ Erreger. Letztere könnten sich dann unkontrolliert vermehren und die oben beschriebene Entwicklung der Tuberkulose nimmt ihren Lauf. Für das rechtzeitige Erkennen einer Tuberkulose ist es wichtig zu wissen, dass eine Reaktivierung nicht nur in der Lunge, sondern aufgrund der frühen Streuung der Erreger im Rahmen der Primärinfektion in nahezu jedem Organ stattfinden kann (10). Gründe für eine endogene Reaktivierung können eine Immundefizienz, bspw. durch die Einnahme von Immunsuppressiva, eine HIV-Infektion, zunehmendes Lebensalter, Alkoholismus oder Diabetes mellitus sein (3).

Eine Primärinfektion ohne Krankheitsprogression bzw. eine erfolgreich behandelte Tuberkulose verleihen keinerlei Immunität. Insofern ist es möglich, sich im Laufe eines Lebens unter

gegebenen Umständen mehrfach mit MTB zu infizieren (exogene Reinfektion), wobei es zur Übertragung unterschiedlicher Stämme kommen kann (3).

Klinische Symptome der pulmonalen Tuberkulose

Leitsymptom für die pulmonale Primär-TB ist Husten mit oder ohne Auswurf, der in seltenen Fällen auch blutig sein kann. Weiterhin können Brustschmerzen und Atemnot auftreten. Mögliche Allgemeinsymptome sind Einschränkungen des Allgemeinbefindens, Appetitmangel, Gewichtsabnahme, leichtes bis hohes, ggfs. persistierendes Fieber, Nachtschweiß, Müdigkeit und allgemeine Schwäche (7). Insbesondere das Anfangsstadium bei pulmonaler TB ist kritisch, da sich die Patienten oftmals nicht krank oder beeinträchtigt fühlen und nichts von einer ansteckenden Erkrankung ahnen. Studien zeigen, dass etwa die Hälfte der Patienten, bei denen eine pulmonale TB bakteriologisch gesichert werden konnte, keine TB „typischen“ Symptome, insbesondere keinen Husten, aufwies (16). Dies ist ein tückischer Umstand sowohl für die Patienten selbst, da sich die TB ungehindert in weiteren Organen außerhalb der Lunge etablieren kann (extrapulmonale TB), als auch für das engere Umfeld der Patienten aufgrund der Ansteckungsgefahr für Kontaktpersonen (17).

Bei einer fortgeschrittenen pulmonalen TB kommt es häufig zu respiratorischen Symptomen, die auf eine weitgehende Lungenschädigung durch Kavernenbildung hinweisen (3). Je nach Immunstatus und weiterer Aussaat der Erreger im Körper kann es zu entsprechender organspezifischer Symptomatik kommen. Beispiele hierfür sind Lungenblutungen, Spontanpneumothorax, respiratorische Insuffizienz, Cor pulmonale sowie eine Miliartuberkulose u.a. (7).

Aus den Kavernenwänden können sich als Spätfolge Kavernenwandkarzinome entwickeln. Sofern Blutgefäße verletzt werden, können massive Lungenblutungen auftreten. Spätfolgen einer fortgeschrittenen Erkrankung können respiratorische Insuffizienz aufgrund der narbigen Veränderungen nach Ausheilung sowie eine Rechtsherzbelastung sein (11).

Diagnostik

Der Nachweis einer Tuberkulose erfolgt mittels mikroskopischen, kulturellen und molekularbiologischen Verfahren. Morgensputum ist bei Patienten mit Verdacht auf pulmonale TB das wichtigste Untersuchungsmaterial, dieses soll möglichst vor Therapiebeginn entnommen werden (12).

Durch die Mikroskopie können hochinfektiöse (da mikroskopisch positive) Patienten am schnellsten und kostengünstigsten erkannt werden. Einschränkend muss festgestellt werden, dass etwas weniger als die Hälfte aller Fälle von offener pulmonaler TB in Deutschland mikroskopisch positiv ist (12).

Die kulturelle Untersuchung ist der „Goldstandard“ des Erregernachweises. Der labordiagnostische Nachweis einer Tuberkulose ist erbracht, wenn TB-Bakterien in einer Kultur wachsen und ein molekularbiologischer Nachweis aus demselben Material erbracht wurde. Aufgrund der langen Generationszeit von TB-Bakterien (16 bis 20 Stunden), beträgt die Kultivierungszeit

bis zu einem positiven Ergebnis mit modernen Verfahren bestenfalls ca. ein bis drei Wochen (12).

Grundsätzlich soll bei jedem Patienten möglichst von dem ersten Isolat eine Empfindlichkeitsprüfung gegen die Medikamente der Standardtherapie (siehe Abschnitt 3.2.2) durchgeführt werden, wobei die phänotypische Resistenztestung die Standardmethode darstellt. Bei Verdacht auf einen resistenten Stamm sollte ergänzend eine genotypische Resistenztestung durchgeführt werden. Wenn sich nach über acht Wochen Therapie noch TB-Bakterien in der Kultur nachweisen lassen, muss die Empfindlichkeitsprüfung mit einem neuen Isolat wiederholt werden (18).

Bei der pulmonalen TB spielt die Röntgendiagnostik sowohl bei der Erkennung als auch bei der Verlaufskontrolle eine wichtige Rolle, und sie gehört zur vollständigen differentialdiagnostischen Abklärung des Krankheitsbildes. In der Regel reicht eine Röntgenaufnahme des Thorax, nur bei unklaren Befunden o.ä. kann die Veranlassung einer CT-Untersuchung des Thorax notwendig sein (12).

Resistenzbildung

In den letzten Jahren ist insbesondere die zunehmende Verbreitung der MDR-TB sowie der extensiv-resistenten TB (engl. *extensively drug resistant tuberculosis*, XDR-TB) besorgniserregend, da diese mit sehr langen Behandlungsdauern, einem entsprechend gehäuften Auftreten von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen, hohen Behandlungskosten und dennoch geringen Therapieerfolgsraten verbunden sind (18). Seitens der WHO wird diese Entwicklung als öffentliche Gesundheitskrise und globales gesundheitliches Sicherheitsrisiko eingeschätzt (19).

Klassifizierung der Tuberkulose-Resistenzen

Entsprechend der Empfindlichkeit der nachgewiesenen MTB Erreger kann grundsätzlich zwischen der arzneimittelsensitiven TB (engl. *drug sensitive tuberculosis*, DS-TB) und resistenten Tuberkulosen differenziert werden. Bei der DS-TB ist eine Sensitivität der Erreger gegenüber allen Medikamenten der Standardtherapie gegeben (siehe dazu auch Abschnitt 3.2.2).

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

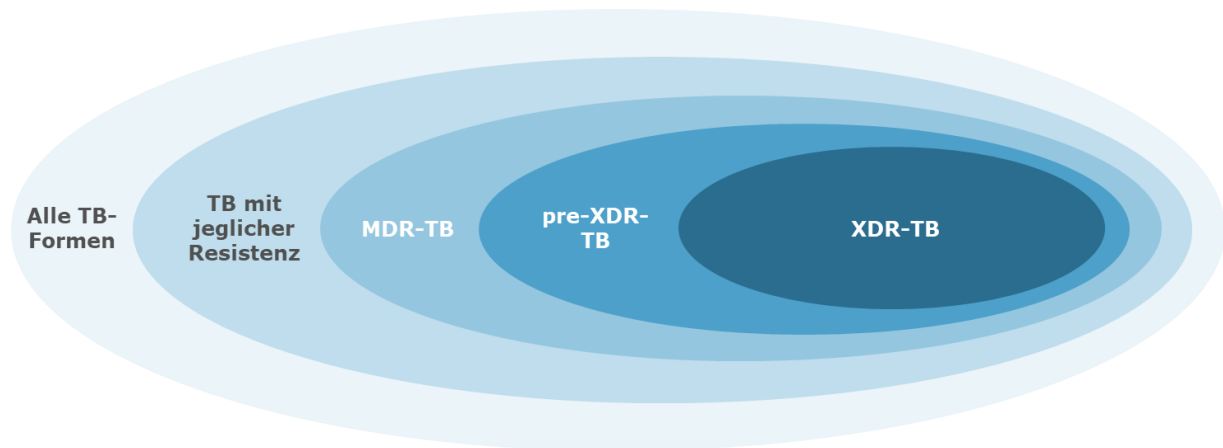


Abbildung 3-1: Übersicht über die verschiedenen Resistenzniveaus der Tuberkulose

Quelle: modifiziert nach (20)

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

- Bei der **Monoresistenz** sind die Erreger gegenüber nur einem Medikament der Standardtherapie resistent.
- Bei der **Polyresistenz** liegt eine Resistenz der Erreger gegenüber mehr als einem Medikament der Standardtherapie vor, jedoch nicht gleichzeitig gegenüber Rifampicin und Isoniazid, den beiden wirksamsten TB-Medikamenten (siehe dazu auch Abschnitt 3.2.2).

Darüber hinaus gibt es TB-Stämme, die eine hochkomplexe Resistenzsituation aufweisen:

- Bei einer **multiresistenten Tuberkulose** (engl. multidrug resistant tuberculosis, **MDR-TB**) liegt eine gleichzeitige Resistenz der Erreger gegenüber mindestens Rifampicin und Isoniazid vor.
- Die **prä-extensiv resistente Tuberkulose** (engl. pre-extensively drug resistant tuberculosis, **pre-XDR-TB**) bezeichnet eine MDR plus eine Resistenz gegenüber mindestens einem Fluorchinolon oder einem der injizierbaren Medikamente Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin.
- Bei der **extensiv resistenten Tuberkulose** (engl. extensively drug resistant tuberculosis, **XDR-TB**) liegt eine MDR plus eine Resistenz gegenüber mindestens einem Fluorchinolon und einem der injizierbaren Medikamente Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin vor (12).

Die pre-XDR- und XDR-TB sind als schwere Formen der MDR-TB anzusehen (21). Die XDR-TB ist die schwerste Form der MDR-TB und ist aufgrund der stark eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten mit einer hohen Belastung für die Patienten (lange Isolation, schlechtes

Allgemeinbefinden aufgrund schlecht verträglicher Therapieregime etc.) und Mortalität verbunden. Mittlerweile wurden Einzelfälle u.a. in Indien bekannt, bei denen die Erreger gegen praktisch alle Antituberkulotika resistent sind (22).

Seit der flächendeckenden Einführung des Sputum-Schnelltests *Xpert MTB/RIF* in Schwellen- und Drittweltregionen - wie bspw. Afrika und Indien - ist hinsichtlich der Beschreibung der Resistenzniveaus von der WHO eine weitere Nomenklatur eingeführt worden. Der Schnelltest basiert auf einem Nukleinsäureamplifikations-Test und ermöglicht einen personell unaufwändigen, schnellen Direktnachweis von TB-Erregern aus dem Sputum sowie einer simultanen Untersuchung auf eine Rifampicin-Resistenz (engl. rifampicin resistant tuberculosis, RR-TB). Da eine Rifampicin-Resistenz häufig mit einer Isoniazid-Resistenz einher geht, wird in den Schwellen- und Drittweltregionen bei positivem Schnelltest implizit von einer MDR-TB ausgegangen und die Behandlung entsprechend eingeleitet (23, 24). Dieses von der WHO empfohlene Vorgehen gehört zum TB-Kontrollprogramm. Wenn in Hochprävalenzregionen im Zusammenhang mit einem Sputum-Schnelltests *Xpert MTB/RIF* von einer RR-TB gesprochen wird, ist also nicht die Rifampicin-Monoresistenz gemeint, sondern die WHO setzt die RR-TB *de facto* einer MDR-TB gleich und empfiehlt ein entsprechendes MDR-Therapieregime (25). Diese Nomenklatur der WHO, das gemeinsame Ausweisen der Rifampicin-Resistenz (RR-TB) und MDR-TB wird auch in vielen internationalen Veröffentlichungen aufgegriffen.

Auch im deutschen Versorgungskontext wird eine RR-TB hinsichtlich des Behandlungskonzeptes mit einer MDR-TB gleichgesetzt. Da in Deutschland umfangreichere Diagnostik- und Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen als in Dritt- oder Schwellenländern, ist es allerdings möglich, von den recht starren WHO-Empfehlungen partiell abzuweichen und individuelle Therapieregime zusammenzustellen (12).

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

Erworbene Resistenz

Mykobakterien sind in der Lage mittels verschiedener Mechanismen Arzneimittelresistenzen zu entwickeln. Durch ein Wechselspiel von Mutation und Selektion können so resistente Stämme entstehen. (26) Man vermutet basierend auf Experimenten in Makaken (Primaten), dass die Mutationsraten von *M. tuberculosis* ohne Selektionsdruck durch Antibiotika bei aktiver Erkrankung und LTBI auf vergleichbarem Niveau sind (27).

Bei der MDR-TB ist der Erreger, wie oben ausgeführt, mindestens gegen Isoniazid und Rifampicin resistent. Es wird geschätzt, dass die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Resistenzentwicklung gegen Isoniazid bei $1:10^6$ und die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Resistenzentwicklung gegen Rifampicin bei $1:10^8$ liegt. Damit liegt die Wahrscheinlichkeit, dass beide Mu-

tationen zugleich spontan auftreten, bei $1:10^{14}$. Setzt man weiterhin voraus, dass selbst in großen Kavernen nur bis zu 10^9 Bakterien enthalten sind, wird deutlich, dass die Wahrscheinlichkeit für die spontane Entstehung von multiresistenten Erregern sehr gering ist (28, 29).

Die Entwicklung von resistenten Stämmen wird wesentlich durch den Selektionsdruck mitbestimmt und beschleunigt, welcher hauptsächlich durch ungeeignete, unvollständige (d.h. in der Regel frühzeitig abgebrochene) oder qualitativ schlechte Behandlungsregime (z.B. Unterdosierung, falsche Medikamentenkombination, Monotherapien) in der Therapie der TB entsteht (30). Es konnte gezeigt werden, dass nach der Behandlung mit einer Monotherapie Bakterien, die über eine Resistenz-verleihende Mutation verfügen, einen selektiven Vorteil gegenüber Bakterien ohne diese Mutation haben. So sind sie in der Lage, in Anwesenheit des Medikaments zu überleben und sich zu vermehren. Diese resistenten Bakterien werden schließlich empfindlichen Bakterien zahlenmäßig überlegen sein und einen dominanten Bakterienstamm bilden, in dessen Folge kommt es zu einer resistenten TB-Erkrankung. Darauffolgende spontane Mutationen können im bereits resistenten Stamm auftreten, so dass es zu weiteren sequenziellen Resistenzen kommt (31). Sind diese Bakterien dann einem anderen Medikament ausgesetzt, werden wieder einige einen selektiven Vorteil haben und in der Lage sein, zu überleben und sich zu vermehren. Dies kann dann zu einer MDR-TB führen (32). Basierend auf der Mitchison-Hypothese geht man davon aus, dass sich bei einer aktiven TB die Bakterien in unterschiedlichen Generationszyklen, metabolischen Zuständen und Mikroumgebungen befinden. Entsprechend ist ihre Empfindlichkeit für Antituberkulotika unterschiedlich. So wirkt Isoniazid am besten gegen MTB in einem hochreplikativen Zustand, Rifampicin tötet am besten intermittierend aktive MTB Erreger, während Pyrazinamid am besten gegen Bakterien im sauren Milieu wirkt. Im Falle einer Monotherapie kann sich also ein Teil der Erreger der Wirkung des Medikamentes entziehen und unter dem Selektionsdruck Resistenzen ausbilden (33).

Auf diesem Hintergrund und der Tatsache, dass zeitgleiche natürliche Mutationen in *M. tuberculosis*, die zu Resistenzen gegenüber mehr als einem Antituberkulotikum führen, äußerst selten sind, kann das Resistenzrisiko erheblich reduziert werden, wenn verschiedene wirksame Antituberkulotika in Kombination eingesetzt werden und die Therapie adäquat durchgeführt wird. Dafür muss eine gute Adhärenz des Patienten sichergestellt werden, so dass es nicht zu frühzeitigen Therapieabbrüchen kommt (30). Eine Kombinationstherapie mit den vier Standard-Antituberkulotika ist bei einer DS TB obligat (12).

Primärübertragung resistenter Erreger

Eine Arzneimittelresistenz kann nicht nur, wie oben ausgeführt, erworben werden, sondern auch direkt von einer Person auf eine andere übertragen werden. Die Annahme, MDR-TB entwickle sich ausschließlich bei Patienten mit inadäquaten Therapieregimen oder mangelnder Therapieadhärenz, war lange sehr verbreitet. Genetische Untersuchungen an resistenten Stämmen zeigen allerdings, dass die Übertragung von resistenten MTB Stämmen eine entscheidende Rolle bei der Ausbreitung der MDR-TB einnimmt (34).

Eine 2008 veröffentlichte Studie mit MDR- und XDR-TB-Patienten untersuchte die Rolle der exogenen Reinfektion, d. h. eine Wiederinfektion mit Mykobakterien nach erfolgreicher Behandlung einer vorhergehenden Tuberkuloseinfektion. Bei allen zuvor erfolgreich behandelten Patienten unterschieden sich die resistenten Stämme genetisch von den Erregern der Erstinfektion (35). Auch aktuellere Untersuchungen legen nahe, dass die Transmission primär resistenter Mykobakterien lange unterschätzt wurde und für einen erheblichen Anteil der weltweiten MDR-TB-Fälle verantwortlich ist (36). Neben einer korrekt durchgeführten Therapie der MDR-TB ist somit auch die frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung unabdingbar, wenn die Ausbreitung der MDR-TB gestoppt werden soll.

Wie die DS-TB, so kann auch die MDR-TB für einen langen Zeitraum in einem latenten Zustand persistieren und sich dann aufgrund eines schwachen Immunsystems zu einer aktiven TB entwickeln (30).

Zunehmende Resistenzen im Fokus gesundheitspolitischer Bestrebungen

Mittlerweile ist die Resistenzlage bei der TB auch in den politischen Fokus gerückt. So haben im Mai 2017 die G20-Gesundheitsminister die „Berliner Erklärung der G20 Gesundheitsministerinnen und -minister“ unter deutscher Schirmherrschaft verabschiedet, in der u.a. die resistente TB als wichtige Gesundheitsgefahr anerkannt wurde. Weiterhin wurde vereinbart, dass der Zugang zu neuen Medikamenten, Diagnostika und Impfstoffen weiterentwickelt und gefördert werden soll (37).

Auch in der Gesundheitspolitik auf Bundesebene ist die Bekämpfung von Arzneimittelresistenzen (AMR) ein zentraler Punkt auf der Agenda. So ist in diesem Kontext die „Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie 2020 (DART)“ erarbeitet worden (38). Auch das im März 2017 verabschiedete „Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (AMVSG)“ greift dieses Thema auf. Ziele sind u.a. die Reduzierung von Antibiotika-Resistenzen und die Unterstützung der Forschung und Entwicklung von Antiinfektiva. Im AMVSG wurde u.a. verankert, dass die Resistenzsituation bei der Nutzenbewertung und der Festbetragsgruppenbildung mit einbezogen werden soll. In der Begründung heißt es dazu: *„Vor dem Hintergrund der hohen Bedeutung von Antibiotika und zunehmend auftretender Antibiotikaresistenzen ist die Versorgung mit Antibiotika eine Herausforderung von nationaler und internationaler Bedeutung. Dies soll sich auch in der Diagnostik für einen zielgenauen Einsatz von Antibiotika sowie bei der Bildung von Festbetragsgruppen und der Bewertung des Zusatznutzens abbilden.“* (39) Dies fand entsprechend Eingang in die AM-NutzenV sowie die VerfO des G-BA (40, 41).

Charakterisierung der Zielpopulation

Bedaquilin ist als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer pulmonalen MDR-TB, wenn aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit kein anderes wirksames Behandlungsregime zusammengestellt werden kann (42).

Die Zielpopulation in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sind somit alle erwachsenen Patienten mit einer pulmonal manifestierten TB, bei denen die Erreger mindestens gegen die beiden wichtigsten Antituberkulotika Isoniazid und Rifampicin resistent sind (per Definition also eine MDR-TB vorliegt) und denen – aufgrund von weiteren Resistenzen oder Unverträglichkeiten - keine wirksamen Antituberkulotika als alternative Therapieoptionen zur Verfügung stehen, um die erforderliche Kombinationstherapie zu komplettieren. Die Zielpopulation ist bereits von schwerwiegenden Resistenzen betroffen, der therapeutische Optionenraum ist aufgrund dessen deutlich begrenzt.

Die Patienten in der Zielpopulation haben aus folgenden Gründen einen dringenden Therapiebedarf: Einerseits ist das möglichst zeitnahe Herbeiführen einer Erregerfreiheit im Sputum von zentraler Bedeutung, um eine Ansteckung weiterer Kontaktpersonen und somit eine Ausbreitung der Erreger zu vermeiden. Der Nachweis der kulturellen Konversion markiert das Ende der Ansteckungsfähigkeit und bedeutet somit auch das Ende der Isolation des Patienten. Die Isolation stellt in Kombination mit der kräftezehrenden Therapie für die Patienten oftmals eine enorme Belastung dar, die häufig zu einer mangelhaften Adhärenz führt. Andererseits stehen die Verhinderung der Krankheitsprogression und die Heilung der MDR-TB im Fokus. Ein schnelles Therapieansprechen ist zudem wichtig, um die Bildung weiterer Resistenzen zu vermeiden.

Bedaquilin kann bei diesen Patienten zulassungskonform in Kombination mit anderen zur Behandlung der TB zugelassenen Medikamenten angewendet werden, sofern der Erreger auf diese sensitiv reagiert.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Oberstes Therapieziel bei der multiresistenten Tuberkulose ist die Heilung

Unabhängig vom Resistenzstatus sind seitens der WHO die folgenden allgemeingültigen Behandlungsziele für die TB definiert:

- Heilung des Patienten und Wiederherstellung der Lebensqualität und der Produktivität,
- Verhinderung des Todes als Folge der aktiven TB oder ihrer Spätfolgen bzw. Komplikationen,

- Verhinderung von Rückfällen,
- Verminderung der Übertragung der TB auf andere sowie
- Verhinderung der Entwicklung und Ausbreitung von Arzneimittelresistenzen (43).

Primäres Therapieziel ist die Heilung der TB-Erkrankung mittels einer antituberkulotischen Arzneimitteltherapie (43). Dies steht nicht nur für den betroffenen Patienten im Vordergrund, sondern ist ebenso Bestandteil der TB-Präventionsmaßnahmen. Nur wenn die TB vollständig ausgeheilt ist, können Tod, Rückfälle, Übertragung sowie die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen nachhaltig verhindert werden.

Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten bei der multiresistenten Tuberkulose

Die Therapie der offenen pulmonalen TB basiert in Deutschland immer auf einer gezielten, auf den Patienten individuell abgestimmten medikamentösen Behandlung, deren Auswahl mittels phänotypischer und molekularbiologischer Verfahren erfolgt (12). Ziel der antituberkulotischen Therapie ist die Vernichtung möglichst aller TB-Erreger in kurzer Zeit bei gleichzeitiger Verhinderung einer (weiteren) Resistenzentwicklung. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, wird davon ausgegangen, dass sich bei einer aktiven TB die Bakterien in unterschiedlichen Generationszyklen, metabolischen Zuständen und Mikroumgebungen befinden. Entsprechend ist ihre Empfindlichkeit für Antituberkulotika unterschiedlich (33). Aufgrund dessen wird immer eine Kombination aus mehreren Antituberkulotika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen verabreicht. Ruhe- und Klimatherapien haben zwischenzeitlich ihre Bedeutung verloren (44), auch die Bacille Calmette-Guérin (BCG)-Impfung gegen TB wird von der Ständigen Impfkommision (STIKO) seit 1998 nicht mehr empfohlen, weil ihr eingeschränkter Nutzen die potenziellen Nebenwirkungen im Niedriginzidenzland Deutschland nicht rechtfertigt (45). Laut deutschen Leitlinien kann im Rahmen eines individuellen Heilversuchs bei MDR-/XDR-TB-Patienten mit lokalisiertem Befund (beispielsweise dickwandige Kavernen) eine operative Therapie zur Reduktion der Erregerlast im erkrankten Gewebe angezeigt sein, wie sie auch von der WHO empfohlen wird. Der operativen Therapie soll allerdings eine mindestens zweimonatige adäquate medikamentöse Therapie vorausgegangen sein, in Deutschland kommt die Operationsindikation zudem nur bei sehr wenigen Patienten zu Anwendung (12). Im Folgenden wird sich daher auf die Darstellung der medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten konzentriert.

Therapie der arzneimittelsensitiven Tuberkulose (DS-TB)

Für die Behandlung der DS-TB steht ein sechsmonatiges Standardtherapie-Regime zur Verfügung, welches sowohl von der WHO als auch der deutschen Leitlinie empfohlen wird. In der Initialphase, welche sich über zwei Monate erstreckt, werden die Wirkstoffe Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol zusammen verabreicht. Daran schließt sich die viermonatige Kontinuitätsphase an, in der Isoniazid und Rifampicin in Kombination gegeben werden. Voraussetzungen für die Standardtherapie sind, dass keine Resistenzen gegenüber einem der genannten Wirkstoffe vorliegen und dass alle Medikamente über den vorgegebenen Zeitraum eingesetzt werden (12).

Die Behandlung der DS-Therapie wird im Folgenden nicht weiter thematisiert, da sie nicht dem Anwendungsgebiet von Bedaquilin entspricht.

Aktuelle Therapie der multiresistenten Tuberkulose

Aufgrund der Resistenzsituation ist das oben beschriebene sechsmonatige Standardtherapieregime zur Behandlung der MDR-TB nicht geeignet. Daher kommen hier die sog. „Medikamente der Nicht-Standardtherapie“ (früher auch als „Zweitrangmedikamente“ bezeichnet) zum Einsatz. Die Therapie in Deutschland ist individualisiert und hochkomplex. Daher soll die Behandlung betroffener Patienten gemäß aktueller deutscher Leitlinienempfehlung nur in spezialisierten Zentren eingeleitet werden, mit dem Ziel hier durch individualisierte Behandlungskonzepte möglichst hohe Heilungsraten zu erreichen (12).

Für die Therapie der MDR-TB soll ein Therapieregime aus mindestens vier wahrscheinlich wirksamen Medikamenten zusammengestellt werden, für die XDR-TB sollen mindestens fünf wahrscheinlich wirksame Medikamente als Kombinationstherapie gewählt werden. Grundsätzlich gilt als Therapieprinzip das „*rule-in*“-Kriterium, d.h. dass die Therapie aufgrund der molekularbiologisch identifizierten Resistenzen begonnen werden sollte, welche im weiteren Therapieverlauf mit den Kulturergebnissen abgeglichen werden müssen. Die Therapie wird also schrittweise in Abhängigkeit der jeweiligen Resistenzsituation zusammengestellt (siehe Abbildung 3-2) (12). Auch die Therapiedauer ist nicht eindeutig definiert und ist abhängig von der jeweiligen individuellen Resistenzsituation sowie dem klinischen Therapieansprechen der Patienten. Häufig wird eine Therapiedauer von mindestens 20 Monaten empfohlen (12, 30).

In den derzeit gültigen deutschen Leitlinien aus dem Jahr 2017 wird beispielhaft ausgeführt, wie die oben ausgeführte schrittweise Zusammenstellung eines MDR-/XDR-Therapieregimes unter optimalen Bedingungen aussehen kann. Dies ist in der nachfolgenden Abbildung 3-2 schematisch dargestellt.

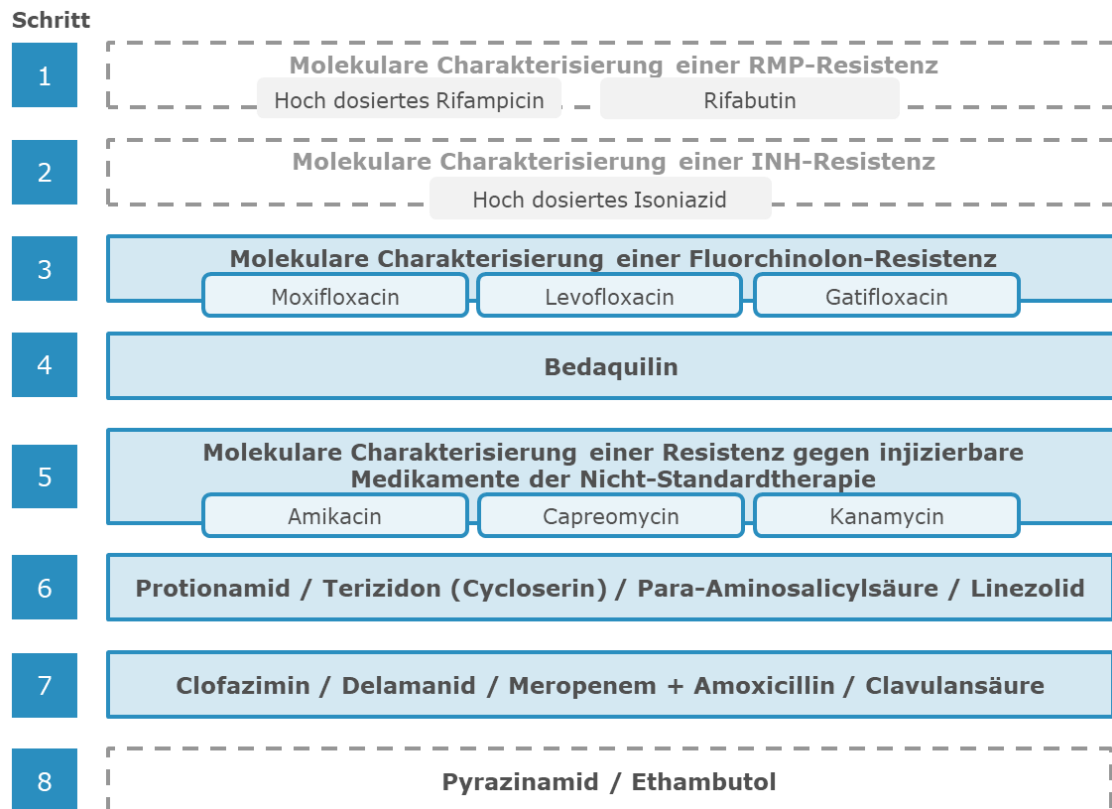


Abbildung 3-2: Schrittweises Vorgehen zum Aufbau eines MDR-/XDR-TB-Therapieregimes
Quelle: in Anlehnung an (12)

Von den in dem Therapieschema aufgeführten Medikamenten der Nicht-Standardtherapie haben neben Bedaquilin nur Protionamid, Terizidon, Para-Aminosalicylsäure und Delamanid eine Zulassung für die Behandlung der resistenten TB.

Wie bereits erläutert, liegt bei einer MDR-TB eine gleichzeitige Resistenz der Erreger gegenüber mindestens Rifampicin und Isoniazid vor. Daher sollte zu Beginn (**Schritt 1 und Schritt 2**) eine umfassende molekulare Charakterisierung der Rifampicin- und Isoniazid-Resistenz erfolgen, bei der die Resistenzen sowohl geno- als auch phänotypisch weiter abgeklärt werden. Je nach zugrunde liegender Mutation kann es nämlich sein, dass es sich um eine stark ausgeprägte (engl. high level) oder eine schwach ausgeprägte (engl. low level) Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin handelt. Bei schwach ausgeprägten Resistenzen kann es gemäß Leitlinie sinnvoll sein, Rifampicin und Isoniazid höher dosiert einzusetzen und zu versuchen, mit dem so erlangten Serumwirkspiegel die minimale Hemmkonzentration der Bakterien zu übertreffen (12). Es ist allerdings anzumerken, dass die in den Leitlinien empfohlene höhere Dosierung von Rifampicin und Isoniazid außerhalb der jeweiligen Zulassung liegt (46, 47). Beim Vorliegen einer Rifampicin-Resistenz aufgrund einer Mutation in D516mut kann es möglich sein, dass Rifabutin eine Therapieoption darstellt. Generell sollten die Rifamycine (zu denen Rifampicin und Rifabutin zählen) aber nicht zu den gemäß deutscher Leitlinie erforderlichen mindestens vier bzw. fünf wirksamen Medikamenten gerechnet werden, sondern ggf. zusätzlich gegeben werden (12).

In **Schritt 3** soll die Empfindlichkeit der Erreger gegenüber den Fluorchinolonen analysiert werden. Die Fluorchinolone Moxi- und Levofloxacin sind zur Behandlung von bakteriellen Infektionen in Deutschland zugelassen, nicht aber für die (resistente) TB (48, 49). Gatifloxacin war ebenfalls nicht im Anwendungsgebiet zugelassen und ist zwischenzeitlich in Deutschland nicht mehr im Handel verfügbar (50). Trotz fehlender Zulassung gelten die Fluorchinolone als die wirksamste Therapie bei der MDR-TB (12). Fallen diese aufgrund einer Resistenz weg, so liegt per Definition eine pre-XDR-TB vor und die Prognose für eine Heilung ist erheblich verschlechtert.

In dieser Therapiesituation, wenn Fluorchinolone nicht mehr angewendet werden können, soll gemäß Leitlinienempfehlung Bedaquilin ein Bestandteil des Therapieregimes sein (**Schritt 4**). Damit soll Bedaquilin gemäß deutscher Leitlinie erst bei einer pre-XDR-TB zum Einsatz kommen (12).

In **Schritt 5** soll die Empfindlichkeit gegenüber den injizierbaren Medikamenten der Nicht-Standardtherapie analysiert werden. Von den injizierbaren Medikamenten der Nicht-Standardtherapie haben weder Amikacin, noch Capreomycin oder Kanamycin eine Zulassung im Anwendungsgebiet. Für Amikacin liegt seitens des G-BA ein Off-Label-Beschluss zum Einsatz bei der resistenten TB vor, wenn keine andere Therapie zur Verfügung steht (51).

Anschließend soll überprüft werden, ob die Erreger empfindlich auf Protionamid / Terizidon (Cycloserin) / Para-Aminosalicylsäure und Linezolid reagieren (**Schritt 6**). Während Protionamid, Terizidon und Para-Aminosalicylsäure eine Zulassung für die Behandlung der resistenten TB in Deutschland besitzen, verfügt Linezolid über keine Zulassung im Anwendungsgebiet. Es kann gemäß Leitlinie im Rahmen eines „Heilversuchs“ bei komplexen Resistenzsituationen eingesetzt werden, allerdings wird auf die häufig auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Langzeittherapie verwiesen (12).

Wenn durch die Schritte 1-6 keine ausreichende Anzahl an wirksamen Substanzen für eine MDR-/XDR-TB zusammengestellt werden kann, sollte die Therapie mit Clofazimin, Delamanid und / oder Meropenem plus Amoxicillin-Clavulansäure ergänzt werden (**Schritt 7**). Clofazimin ist in Deutschland weder zugelassen noch verfügbar. Meropenem in Kombination mit Amoxicillin-Clavulansäure ist ebenfalls nicht zur Behandlung der TB zugelassen. Insbesondere zum Wirkmechanismus bei Mykobakterien ist wenig bekannt. Seitens der Leitlinien wird explizit auf die möglichen schwerwiegenden und gelegentlich tödlich verlaufenden Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Clavulansäure verwiesen (12). Delamanid besitzt als einiges Antituberkulotikum aus dieser Gruppe eine Zulassung zur Behandlung der MDR-TB (52).

Abschließend kann noch geprüft werden, ob die beiden anderen Medikamente der Standardtherapie, Pyrazinamid und Ethambutol, dem Therapieregime hinzugefügt werden können, sofern die Resistenztestung eine Wirksamkeit nahelegt (**Schritt 8**). Die meisten MDR- und XDR-Stämme sind allerdings gegen Pyrazinamid und Ethambutol resistent. Diese beiden Wirkstoffe sollten nicht zu den gemäß deutscher Leitlinie erforderlichen mindestens vier bzw. fünf wirksamen Medikamenten gerechnet werden, sondern ggf. zusätzlich gegeben werden (12).

Obwohl die deutsche Leitlinie zur Tuberkulose im Erwachsenenalter erst im Jahr 2017 publiziert wurde und damit noch recht aktuell ist, gibt es zwischenzeitlich ein Update zur Therapie der MDR-TB seitens der WHO. Im August 2018 sind in der „Rapid Communication: Key Changes to treatment of multidrug and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB)“ erhebliche Änderungen bezüglich der Therapieempfehlungen bei der MDR-TB herausgegeben worden, insbesondere ist die Gruppierung der Arzneimittel neu aufgesetzt worden (siehe Abbildung 3-3).

Gruppe	Wirkstoff
<u>Gruppe A:</u> Diese drei Wirkstoffe sind bevorzugt einzusetzen (es sei denn, sie können nicht eingesetzt werden)	Levofloxacin <u>oder</u> Moxifloxacin
	Bedaquilin ^{1, 4}
	Linezolid ²
<u>Gruppe B:</u> Ergänzung der Therapie mit diesen beiden Wirkstoffen (es sei denn, sie können nicht eingesetzt werden)	Clofazimin
	Cycloserin <u>oder</u> Terizidon
<u>Gruppe C:</u> Ergänzung der Therapie mit diesen Wirkstoffen, um das Regime zu vervollständigen und wenn die Wirkstoffe aus den Gruppen A und B nicht verwendet werden können	Ethambutol
	Delamanid ^{3, 4}
	Pyrazinamid ⁵
	Imipenem-Cilastin <u>oder</u> Meropenem ⁶
	Amikacin (<u>oder</u> Streptomycin) ⁷
	Ethionamid <u>oder</u> Protionamid
	Para-Aminosalicylsäure
<p>¹ Die Evidenz bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit von Bedaquilin bei einem Einsatz über sechs Monate hinaus war für eine Überprüfung unzureichend; der patientenindividuelle, längere Einsatz von Bedaquilin sollte den „Off-Label-Use“ Best Practices folgen.</p> <p>² Die optimale Therapiedauer von Linezolid ist nicht definiert. Der Einsatz für mindestens sechs Monate zeigte eine hohe Wirksamkeit, obwohl Unverträglichkeiten den Einsatz limitieren können.</p> <p>³ Die Position von Delamanid wird neu bewertet werden, sobald die individuellen Patientendaten aus der Studie 213 überprüft wurden; diese Daten waren zum Zeitpunkt der Evidenzbewertung im Juli nicht verfügbar. Die Evidenz zur Sicherheit und Verträglichkeit von Delamanid bei einem Einsatz über sechs Monate hinaus war unzureichend für eine Überprüfung; der patientenindividuelle, längere Einsatz von Delamanid sollte den „Off-Label-Use“ Best Practices folgen.</p> <p>⁴ Die Evidenz zu einem gemeinsamen Einsatz von Bedaquilin und Delamanid war für eine Überprüfung unzureichend.</p> <p>⁵ Pyrazinamid wird nur als effektiver Wirkstoff gezählt sofern die Ergebnisse der Sensitivitätstestung eine Empfindlichkeit des Erregers bestätigen.</p> <p>⁶ Amoxicillin-Clavulansäure wird mit jeder Gabe von Imipenem-Cilastin oder Meropenem gegeben, wird aber nicht als separater Wirkstoff gezählt und sollte nicht als separater Wirkstoff dem Therapieregime hinzugefügt werden.</p> <p>⁷ Amikacin und Streptomycin sollten nur in Betracht gezogen werden, wenn die Ergebnisse der Sensitivitätstestung eine Empfindlichkeit des Erregers bestätigen und eine qualitativ hochwertige Überwachung der Audiologie hinsichtlich eines Hörverlustes gegeben ist. Streptomycin sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn Amikacin nicht eingesetzt werden kann und die Sensitivitätstestung eine Empfindlichkeit bestätigt (eine Streptomycin-Resistenz kann nicht mit den molekularen 2nd Line Probe Assays identifiziert werden, eine phänotypische Empfindlichkeitsüberprüfung ist erforderlich).</p>	

Abbildung 3-3: WHO-Gruppierung der Arzneimittel für Langzeitregime in der MDR-TB-Therapie

Quelle: adaptiert nach (53)

Diese Änderungen tragen einerseits der zwischenzeitlich gewonnenen neuen Evidenz bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung der MDR-TB Rechnung, andererseits werden auch die Bestrebungen der WHO deutlich, möglichst gänzlich orale Therapieregime zu etablie-

ren. Fortan werden die beiden Fluorchinolone Levofloxacin bzw. Moxifloxacin sowie Bedaquilin und Linezolid als zu priorisierende Medikamente in der Gruppe A geführt. Diese drei Medikamente sollen in jedem Fall Bestandteil des Therapieregimes sein, es sei denn sie können nicht eingesetzt werden. Die injizierbaren Medikamente Kanamycin und Capreomycin werden hingegen aufgrund eines erhöhten Risikos von Therapieversagen und Rückfall nicht mehr für eine Therapie empfohlen (53).

Es ist anzumerken, dass diese Änderungen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch keinen Eingang in die offiziellen Therapieempfehlungen der WHO gefunden haben. Es bleibt weiterhin abzuwarten, welchen Einfluss diese Empfehlungen auf die deutschen Leitlinien und das Versorgungsgeschehen in Deutschland haben werden.

Insgesamt ist für die Behandlung der MDR-TB in Deutschland bedeutsam, dass hierzulande nur wenige zugelassene Antituberkulotika für eine wirksame Vier- oder Fünffach-Kombination außerhalb der Standardmedikation zur Verfügung stehen, wobei die für eine individuelle Therapie in Frage kommenden Wirkstoffe nochmals durch die jeweilige Resistenzsituation und Unverträglichkeiten eingeschränkt werden. Die meisten der in den Leitlinien aufgeführten und von der WHO priorisierten Medikamente der Nicht-Standardtherapie haben keine Zulassung im Anwendungsgebiet. Insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Toxizität und dem großen Interaktionspotential der in dieser besonderen Therapiesituation zum Einsatz kommenden Wirkstoffe wird noch einmal deutlich, wie dringend im Anwendungsgebiet klinisch erprobte und zugelassene Wirkstoffe benötigt werden.

Versorgungsaspekte bei der multiresistenten Tuberkulose in Deutschland

Gemäß Leitlinie muss die Therapie der MDR-TB im stationären Bereich in qualifizierten und adäquat ausgestatteten Abteilungen begonnen werden und kann erst nach dem Erhalt negativer Sputumkulturen in den ambulanten Sektor verlagert werden. Bereits bei einem Verdacht auf eine TB sollte der Patient bis zur Klärung der Infektiosität konsequent isoliert werden. (12)

In der Arbeitshilfe zur stationären Krankenhausbehandlung und zum Management der MDR-TB des Deutschen Zentralkomitees zur Behandlung der Tuberkulose (DZK) wird empfohlen, die Isolierung u.a. erst nach Vorliegen der folgenden Kriterien zu beenden:

- in der Regel drei negative Kulturen (gem. DZK-Empfehlung reicht die erstmalige kulturelle Konversion),
- klinische und radiologische Besserung und
- Compliance des Patienten (54).

Gemäß Leitlinie sollte vor der Entlassung eine wirksame antituberkulöse Therapie unter Berücksichtigung der Resistenzlage sowie bestehender Komorbiditäten vollständig etabliert worden sein, damit diese im ambulanten Bereich fortgeführt werden kann. Eine Entlassung kann erfolgen, wenn eine Ansteckungsfähigkeit ausgeschlossen und eine Fortsetzung der Therapie

sichergestellt ist. Weiterhin entscheiden der Allgemeinzustand, der Röntgenverlauf und die Symptomatik über den Entlassungszeitpunkt (12).

Die direkt überwachte Medikamentengabe (engl. Directly Observed Therapy, DOT) wird in der MDR-TB-Therapie als Standard angesehen, so dass auch die Gabe oraler Medikamente unter Aufsicht von geschultem Fachpersonal – auch im ambulanten Setting – erfolgen sollte (54).

Im Infektionsschutzgesetz (IfSG) ist vorgesehen, dass Patienten mit einer infektiösen TB, welche die Therapie verweigern oder abbrechen, als letzte Maßnahme nach richterlichem Beschluss in eine dafür vorgesehene Abteilung zwangsweise abgesondert werden können (12).

Die stationäre Aufnahme und mitunter auch die Isolation können bei einer MDR-TB sehr langwierig sein (55) und für den Patienten eine enorme psychische Belastung darstellen, im Zuge deren es zu depressiven Verstimmungen kommen kann (12). Umso mehr gewinnt auch für den einzelnen Patienten der Nachweis der Erregerfreiheit in möglichst kurzer Zeit an Bedeutung, da dieser das Ende der Isolation und – wenn die Rahmenbedingungen es zulassen – die Entlassung aus der stationären Therapie ermöglicht.

Therapeutischer Bedarf bei der multiresistenten Tuberkulose

Neue Wirkmechanismen zur Erweiterung des Spektrums an Therapieoptionen

Wie bereits ausgeführt, ist die Behandlung einer MDR-TB komplex: Der Erreger *M. tuberculosis* ist aufgrund seiner spezifischen Eigenschaften, insbesondere seiner besonderen „Umhüllung“, per se weitgehend unangreifbar für Antibiotika. Gegen die wenigen derzeit wirksamen Medikamente entwickelt er zunehmend Resistenzen. Hinzu kommt, dass sich die Bakterien in unterschiedlichen Generationszyklen, metabolischen Zuständen und Mikroumgebungen befinden und entsprechend unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber den verfügbaren Antibiotika aufweisen. Bei der MDR-TB sollte daher eine Kombinationstherapie aus mindestens vier, bei der XDR-TB sogar aus mindestens fünf wirksamen Antituberkulotika eingeleitet werden, die nach Möglichkeit unterschiedliche Wirkansätze aufweisen, um alle Erreger zu bekämpfen und die Entstehung weiterer Resistenzen zu vermeiden.

Beim Vorliegen einer MDR-TB kommt es somit zu einer weiteren Verknappung der ohnehin nur begrenzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und effektiven Wirkprinzipien. Die bei der MDR-TB zum Einsatz kommenden Therapieregime sind zudem deutlich langwieriger und schlechter verträglich als bei der arzneimittelsensitiven TB (12).

In den letzten Jahren kam es zu einer erheblichen Zunahme an resistenten und multiresistenten Erregern, die ursprünglich durch ungeeignete Behandlungsregime und nicht adhärente Therapiekontinuität ausgelöst wurde (siehe dazu Abschnitt 3.2.1). Da es vor der Einführung von Bedaquilin nicht gelungen war, Substanzen mit neuen Wirkmechanismen zu finden, konnten nur die altbekannten Substanzen eingesetzt werden, die sich in ihren Therapieansatzpunkten sehr ähnelten, so dass das Zusammenstellen eines wirksamen und auf die individuelle Resistenzsituation abgestimmten Therapieregimes eine große Herausforderung darstellte. Dies unter-

streicht noch einmal den dringenden Bedarf an neuen, mit innovativen Wirkprinzipien ausgestatteten, wirksamen Medikamenten, die in Deutschland insbesondere bei prä-extensiv und extensiv resistenten Erregern zum Einsatz kommen und die Breite der Therapieoptionen in diesen speziellen Behandlungssituationen vergrößern können.

Kürzere, verträglichere und einfach zu applizierende Therapieregime

Die bei der MDR-TB verwendeten Therapieregime sind langwierig und für den Patienten äußerst belastend: Sie setzen sich aus mindestens vier, teilweise hoch toxischen Kombinationspräparaten zusammen und die Therapie erstreckt sich über viele Monate. Während die Medikamente der Standardtherapie in der Regel einigermaßen gut verträglich sind, leiden die Patienten unter den Therapieregimen bei einer MDR-TB häufig unter Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, oftmals kommen auch Juckreiz und Hautausschläge insbesondere in den frühen Therapiephasen hinzu (12). Darüber hinaus müssen einige Präparate regelmäßig injiziert werden. Dies über Monate im ambulanten Sektor zu organisieren, stellt eine große Herausforderung sowohl für den Patienten selbst als auch für die zuständigen Akteure des Gesundheitswesens dar (54).

Diese Belastungen können zu einer mangelhaften Adhärenz der Patienten führen. Therapieabbrüche oder -verweigerung können die Folge sein, die wiederum mit der Entwicklung bzw. Übertragung (weiterer) Resistenzen einher gehen können. Um eine Ausbreitung der MDR-TB nachhaltig zu verhindern, werden daher Therapieregime benötigt, die kürzer, besser verträglich und einfach in der Anwendung sind und damit eine größtmögliche Patientenadhärenz ermöglichen.

Verkürzung der Zeit bis zum Nachweis der Erregerfreiheit im Sputum

Wie bereits ausgeführt, ist die Zeit bis zum Nachweis der Erregerfreiheit im Sputum von zentraler Bedeutung für den Patienten, da der Nachweis der kulturellen Konversion das Ende der Ansteckungsfähigkeit markiert und in der Regel das Ende der Isolation bedeutet. Die Isolation stellt in Kombination mit der kräftezehrenden Therapie oftmals eine enorme psychische Belastung für den Patienten dar, die häufig mit depressiven Verstimmungen einhergeht (12). Daher besteht Bedarf an potenten Wirkstoffen, die eine Erregerfreiheit in kurzer Zeit im Sputum herbeiführen, damit die Patienten aus der Isolation entlassen werden und eine ihre Therapie in gewohnter Umgebung im ambulanten Setting fortsetzen kann.

Ausblick: Die MDR-TB in Dritt- und Schwellenländern

In den Hochinzidenzregionen, bei denen es sich zumeist um Dritt- oder Schwellenländer mit schlechter medizinischer Versorgung handelt, besitzt die TB eine ganz andere Dimension als in Deutschland, entsprechend anders gestaltet sich auch der therapeutische Bedarf.

Größtes Problem sind hier die großen Versorgungslücken, wodurch sich die MDR-TB weiterhin flächendeckend und nahezu ungehindert ausbreiten kann: Laut aktuellem WHO-Report sind im Jahr 2017 nur etwa 25% aller vermuteten MDR/RR-TB-Fälle medikamentös behandelt worden. Aus der 2015er-Kohorte haben nur etwa 55% aller MDR-TB- und 34% aller XDR-TB-

Patienten die Therapie erfolgreich abgeschlossen. Es kann angenommen werden, dass nochmals deutlich weniger von ihnen tatsächlich als „geheilt“ klassifiziert werden können (4). Die Mortalität der 2015er-Kohorte bei der MDR- und XDR-TB lag bei 15% bzw. 26%, allerdings kann davon ausgegangen werden, dass diese Werte aufgrund der nicht unerheblichen „Lost to Follow-up“-Raten vermutlich eine deutliche Unterschätzung darstellen (4, 56). Die WHO empfiehlt für diese Länder seit dem Jahr 2016 unter bestimmten Bedingungen ein standardisiertes, in der Intensivphase aus sieben Wirkstoffen bestehendes und insgesamt weniger als zwölf Monate dauerndes Therapieregime. Davon werden sich ein einfacheres Management und vor allen Dingen weniger Therapieabbrüche versprochen (19, 25).

In den ressourcen- und strukturschwachen Hochinzidenzregionen besteht Bedarf an kürzeren und nach Möglichkeit standardisierten Therapieregimen, die einfach anzuwenden sind und eine gute Verträglichkeit aufweisen.

Fazit

Während die Bestrebungen der WHO in Richtung eines „One size fits all“-Regimes gehen, setzt die deutsche Leitlinie auf eine individualisierte Therapie bei der MDR-TB. Eines haben jedoch beide Ansätze gemeinsam: Es besteht ein dringender Bedarf an neuen Antituberkulotika mit innovativen Wirkprinzipien, mit denen ein kürzeres, möglichst gänzlich oral verfügbares und aus weniger Substanzen bestehendes, hochwirksames Therapieregime zusammengestellt werden kann, welches zudem weniger Nebenwirkungen aufweist.

Bedaquilin als wichtiger Baustein zur Schließung der therapeutischen Lücke

Im Jahr 2014 stand mit Bedaquilin das erste neue, effektive und zugelassene Antituberkulotikum seit über 40 Jahren zur Verfügung, das spezifisch gegen *M. tuberculosis* wirkt. Bedaquilin ist das derzeit einzige verfügbare und zugelassene Medikament für die MDR-TB, das über eine Energieverarmung der bakteriellen Zielzellen wirkt. Damit ist es zu einem unverzichtbaren Kombinationspartner für MDR-TB-Regime bei Patienten geworden, für die aufgrund von Resistenzen oder Unverträglichkeiten mit den bestehenden Therapieoptionen keine wirksame Kombinationstherapie zusammengestellt werden kann. Für diese Patienten bedeutet Bedaquilin die oftmals letzte Chance auf Heilung. Aus Perspektive der öffentlichen Gesundheit leistet Bedaquilin einen wichtigen Beitrag zur Eindämmung der MDR-TB, da Transmissionsraten durch ein schnelles Therapieansprechen konsequenterweise gesenkt werden können. Seit 2015 befindet es sich auf der Liste der unverzichtbaren Arzneimittel der WHO (57).

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Heilungsrate bei der MDR-TB unter Bedaquilin signifikant erhöht ist. Ebenso konnte die Zeit bis zum Nachweis der Erregerfreiheit (und somit dem Ende der Ansteckungsfähigkeit) signifikant verkürzt werden (58, 59). In den deutschen Leitlinien wird Bedaquilin mittlerweile für den Einsatz bei einer pre-XDR- oder XDR-TB empfohlen (12).

Ärzten steht mit Bedaquilin eine weitere wirksame und vor allen Dingen systematische, d.h. eine im Anwendungsgebiet erprobte und mit konkreten Empfehlungen zur Dosierung und Behandlungsdauer versehene Therapieoption in einem äußerst komplexen Therapieumfeld zur Verfügung. Dieses ergibt sich, wenn kein anderes wirksames Therapieregime zusammengestellt werden kann, insbesondere bei der Reduktion der Therapieoptionen aufgrund der jeweils spezifischen Resistenzsituation.

Bedaquilin ist mittlerweile zu einem wichtigen Bestandteil bei der globalen Bekämpfung der MDR-TB geworden. Im Jahr 2018 publizierte, retrospektive Daten aus Südafrika konnten zeigen, dass die Gabe von Bedaquilin mit einem deutlichen Überlebensvorteil bei MDR- und XDR-TB-Patienten assoziiert war. So war bei RR/MDR-TB-Patienten, deren Regime Bedaquilin enthielt, das Risiko zu versterben um 65% reduziert gegenüber Patienten, deren Therapie kein Bedaquilin erhielt. Bei XDR-TB-Patienten war das Mortalitätsrisiko sogar um 74% reduziert (60). Weiterhin hat eine umfangreiche Meta-Analyse von Ahmad et al. aus dem Jahr 2018 zur Effektivität von individualisierten Behandlungsregimen gezeigt, dass ein Behandlungsregime mit Bedaquilin zu größeren Erfolgsraten und geringerer Mortalität führt. Dies mündete darin, dass Bedaquilin kürzlich in der Rapid Communication der WHO in die Gruppe A der Medikamente der Nicht-Standardtherapie aufgenommen wurde (siehe oben) (53).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Bedaquilin wird bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose (MDR-TB) angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann (42).

Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz

Die MDR-TB fällt in Deutschland unter das 2001 in Kraft getretene Infektionsschutzgesetz (IfSG). Für die MDR-TB besteht sowohl eine Arzt- als auch eine Labormeldepflicht.

Gemäß § 6 IfSG ist die Erkrankung oder der Tod an einer behandlungsbedürftigen TB an das zuständige Gesundheitsamt namentlich zu melden, auch wenn der bakteriologische Nachweis

nicht vorliegt. Darüber hinaus ist dem Gesundheitsamt zu melden, wenn Personen, die an einer behandlungsbedürftigen Lungen-TB leiden, eine Behandlung verweigern oder abbrechen.

Gemäß § 7 IfSG ist ebenso eine namentliche Meldung an das zuständige Gesundheitsamt zu übermitteln, wenn es zu einem direkten Erregernachweis von *M. tuberculosis*, *M. africanum* oder *M. bovis* kommt. Vorab ist auch der Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum meldepflichtig sowie nachfolgend das Ergebnis der Resistenzbestimmung (61).

Dem Robert Koch-Institut (RKI) wird hier die Rolle einer zentralen Bundeseinrichtung auf dem Gebiet des Infektionsschutzes zugewiesen. Das RKI wertet die Daten zu meldepflichtigen Krankheiten und meldepflichtigen Nachweisen von Krankheitserregern infektionsepidemiologisch aus und veröffentlicht diese Auswertungen periodisch (61). Einmal jährlich erfolgt eine internationale Berichterstattung nach Validierung des Einzelfall-basierten Datensatzes durch das RKI an die europäische Ebene und von dort in aggregierter Form an die WHO. Mit dieser Vorgehensweise soll gewährleistet werden, dass den Auswertungen auf allen Ebenen ein einheitlicher Datensatz zu Grunde liegt (62). Die Berichterstattung und Auswertung ist in der nachfolgenden Abbildung 3-4 dargestellt.

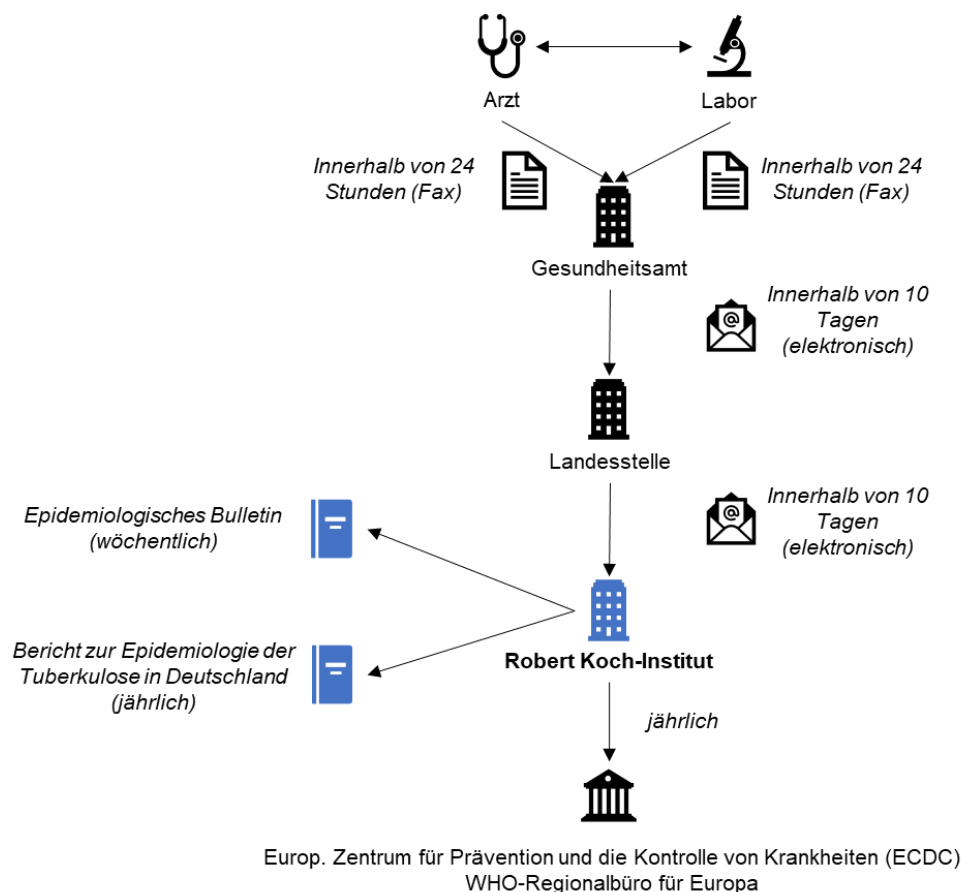


Abbildung 3-4: Auswertung und Berichterstattung

Quelle: In Anlehnung an (63)

Die Daten zur TB und MDR-TB werden seitens des RKI über regelmäßige Berichte im „Infektionsepidemiologischen Jahrbuch“, den Jahresberichten und aktuellen Beiträgen im „Epidemiologischen Bulletin“ sowie dem jährlich erscheinenden „Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland“ veröffentlicht (8). Zudem besteht die Möglichkeit direkt auf die aktuelle Datenbank am RKI zuzugreifen (www3.rki.de/survstat). Somit steht für Deutschland eine gute epidemiologische Datenbasis zur Verfügung.

Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2017

Für das Jahr 2017 liegen bereits vollständig publizierte Eckdaten des RKI zur TB in Deutschland vor (siehe Tabelle 3-1

Tabelle 3-1), die einen Überblick zur Gesamtsituation geben.

Tabelle 3-1: Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2017

Daten	Anzahl	%-Anteil	Inzidenz
Anzahl der Tuberkulose-Erkrankungen in 2017	5.486		6,7
darunter Todesfälle	102		
Demografische Verteilung nach Geschlecht (n = 5.472)			
Männlich	3.686	67,4%	9,1
Weiblich	1.786	32,6%	4,3
Demografische Verteilung nach Alter (n = 5.476)			
Erwachsene	5.238	95,7%	7,3
Kinder <15 Jahre	238	4,3%	2,2
Todesfälle nach Geschlecht (n = 102)			
männlich	60	58,8%	0,15
weiblich	42	41,2%	0,10
Todesfälle nach Alter (n = 102)			
Erwachsene	101	99,0%	0,14
Kinder <15 Jahre	1	1,0%	0,01
Staatsangehörigkeit (n = 5.165)			
deutsche Staatsangehörigkeit	1.650	31,9%	2,2
ausländische Staatsangehörigkeit	3.515	68,1%	40,6
Geburtsland (n = 5.261)			
in Deutschland geboren	1.441	27,4%	--
im Ausland geboren	3.820	72,6%	--
Betroffene Organsysteme (n = 5.267)			
pulmonale Tuberkulose	3.892	73,9%	4,7
extrapulmonale Tuberkulose	1.375	26,1%	1,7
Pulmonale Tuberkulose (n = 3.892)			
offene Form	3.133	80,5%	3,8
<i>darunter mikroskopisch positiv</i>	1.690	43,3%	2,1
geschlossene Form	759	19,5%	0,9
Vorgeschichte / Vorerkrankung (n = 3.715)			
mit Vorerkrankung	369	9,9%	0,4
ohne Vorerkrankung (Ersterkrankung)	3.346	90,1%	4,1
Vorerkrankte (n = 276)			

mit Vorbehandlung	243	91,0%	0,3
ohne Vorbehandlung	24	9,0%	0,03
Ergebnis der Vorbehandlung (n = 156)			
Komplette Vorbehandlung	104	66,7%	0,13
Inkomplette Vorbehandlung (Versagen oder Abbruch)	52	33,3%	0,06
Labornachweis (n = 3.962)			
Nachweis gem. Falldefinition	3.962	100,0%	4,8
Kultureller Nachweis	3.833	96,7%	4,7
TB-Komplex (nicht weiter differenziert)	778	19,6%	0,9
Erregerdifferenzierung (n = 3.385)			
<i>M. tuberculosis</i>	3.277	82,7%	4,0
<i>M. bovis</i>	44	1,1%	0,1
<i>M. canetti</i>	2	0,1%	0,0
<i>M. mircoti</i>	2	0,1%	0,0
<i>M. africanum</i>	60	1,5%	0,1
Resistenzlage (n = 3.607)			
jegliche Resistenz (INH, EMB, RMP, PZA, SM)	431	11,9%	0,5
Multiresistenz (MDR-TB)	109	3,0%	0,1
<i>darunter extensive Resistenz (XDR-TB)</i>	4	0,1%	0,0
Behandlungsergebnis im Jahr 2016 (n = 5.025)			
erfolgreiche Behandlung	4.067	80,9%	4,9
keine erfolgreiche Behandlung	497	9,9%	0,6
Behandlung noch nicht abgeschlossen	243	4,8%	0,3
Behandlungsergebnis nicht ermittelbar (Patient unbekannt verzogen)	218	4,3%	0,3
<ul style="list-style-type: none"> Die Eckdaten basieren auf den Angaben, die im Rahmen der allgemeinen Meldepflicht von den Gesundheitsämtern für das Jahr 2017 bis zum Stichtag am 01.03.2018 an das RKI übermittelt wurden. Die Daten zum Behandlungsergebnis beziehen sich auf die im Jahr 2016 erfassten Fälle (Stichtag 01.03.2018). Die angegebene Inzidenz basiert auf der Zahl der Erkrankten pro 100.000 Einwohner in der jeweiligen Gruppe. Der Inzidenz zugrunde gelegt wurden die aktuell verfügbaren Bevölkerungszahlen aus dem Jahr 2016. Der angegebene prozentuale Anteil bezieht sich auf die Anzahl der Erkrankungsfälle (n in Klammern), zu denen in Bezug auf die jeweilige Fragestellung entsprechende Informationen vorlagen. 			

Quelle: (8)

Das RKI weist die gemeldeten MDR-TB-Fälle separat aus, so dass diese schlüssig nachvollzogen werden können. Allerdings ist anzumerken, dass auch diese Datenlage gewissen Limitationen unterliegt und wesentlich von der Meldequalität der Ärzte, Labore und Behörden abhängig ist. Wie der jüngst publizierte „Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2017“ des RKI zeigt, können auch technische Probleme bei der elektronischen Übermittlung zwischen den Behörden dazu führen, dass Fälle nur unvollständig übermittelt werden und somit Informationen beispielsweise zur Resistenztestung fehlen (8). So lässt sich der Tabelle u.a. entnehmen, dass nur für rund 66% (3.607 von 5.486 Fällen) der gemeldeten TB-Fälle auch Informationen zur Resistenzlage verfügbar sind. Daher können die dargestellten Zahlen eine systematische Unterschätzung der tatsächlichen Fallzahlen der MDR-TB bedeuten. Zur Qualität der übermittelten Daten sagt das RKI selbst: „Trotz umfassender Hinweise und sorgfältiger Prüfung besteht weiterhin Optimierungsbedarf in der Vollständigkeit und Konsistenz der übermittelten Daten.“ (64)

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

Fallzahlentwicklung der Tuberkulose in Deutschland

Mit einer Inzidenzrate von 6,65 pro 100.000 Einwohnern im Jahr 2017 gehört Deutschland zu den Niedriginzidenzländern für TB (65). Dennoch hat die TB insbesondere vor dem Hintergrund zunehmender Migrationsbewegungen in den letzten Jahren wieder zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Während die Inzidenzraten von 2002 bis 2012 kontinuierlich rückläufig waren, kam es mit der großen Zahl der Geflüchteten in den Jahren 2015 und 2016 (66) zu einem sprunghaften Anstieg bei den TB-Fallzahlen in Deutschland (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Inzidenz der Tuberkulose in Deutschland von 2008 bis 2017

Jahr	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Inzidenz	4.545	4.446	4.387	4.318	4.213	4.341	4.524	5.834	5.949	5.486
Inzidenz/ 100.000	5,54	5,44	5,37	5,28	5,23	5,37	5,57	7,10	7,21	6,65

Quelle: (65)

Der deutliche Anstieg der Fallzahlen um ca. 29% in den Jahren 2014 auf 2015 ist laut RKI in erster Linie auf die aktive Fallfindung zurückzuführen. Zur aktiven Fallfindung gehören alle aktiven Maßnahmen, die zum Auffinden neuer TB-Fälle führen können, bevor eine Abklärung aufgrund von Symptomen oder Beschwerden erfolgt, z. B. Umgebungsuntersuchung, Überwachung von Kontaktpersonen sowie ein Screening entsprechend §36 IfSG bei der Aufnahme in Gemeinschaftsunterkünften. Im Jahr 2016 wurde dann ein Anstieg der durch passive Fallfindung diagnostizierten Fälle beobachtet. Passive Fallfindung meint die Diagnose einer TB-Erkrankung aufgrund von Symptomen oder Beschwerden (inkl. „Zufallsdiagnosen“ und post mortem gestellte Diagnosen). (64)

Im Jahr 2017 ist nach der deutlichen Zunahme in den Jahren 2015 und 2016 wieder ein Rückgang der TB-Fallzahlen zu verzeichnen (8), gleichzeitig sind laut Statistik des Bundesamtes für Migration und Flüchtlinge (BAMF) auch erheblich weniger Asylersanträge gestellt worden (66). Mit 5.486 gemeldeten TB-Neuerkrankungen sind die Fallzahlen für Deutschland aber immer noch vergleichsweise hoch.

Die aktive Fallfindung hat im Jahr 2017 gegenüber den Vorjahren weiter an Bedeutung verloren, der Großteil der Erkrankungsfälle (81,6%) wurde durch die passive Fallfindung festgestellt. Vor dem Hintergrund, dass rund drei Viertel aller TB-Erkrankten nicht in Deutschland

geboren wurden, zeigen diese Beobachtungen, dass Menschen mit erhöhtem TB-Infektionsrisiko offenbar mit teilweise erheblicher zeitlicher Latenz eine TB nach ihrer Einreise entwickeln.

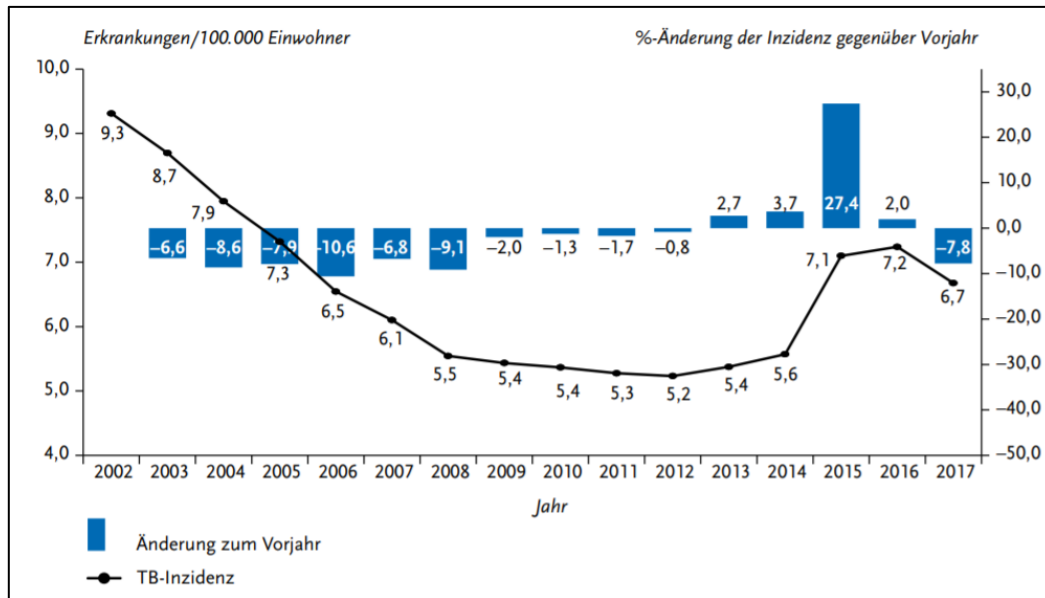


Abbildung 3-5: Zeitlicher Verlauf der Tuberkulose-Inzidenz von 2002 - 2017

Quelle: (8)

Die Abbildung 3-5 stellt die Entwicklung der TB-Inzidenz im Zeitverlauf sowie die prozentualen Veränderungen im Vergleich zum Vorjahr anschaulich da. Um das von der WHO gesteckte Ziel, die Elimination der TB für Niedriginzidenzländer bis zum Jahr 2050, zu erfüllen, müsste die TB-Inzidenz in Deutschland ab 2015 jährlich um ca. 10% reduziert werden. Angesichts der vorliegenden Daten wird deutlich, dass derzeit eine Erfüllung dieses Ziels nicht als realistisch angesehen werden kann (5).

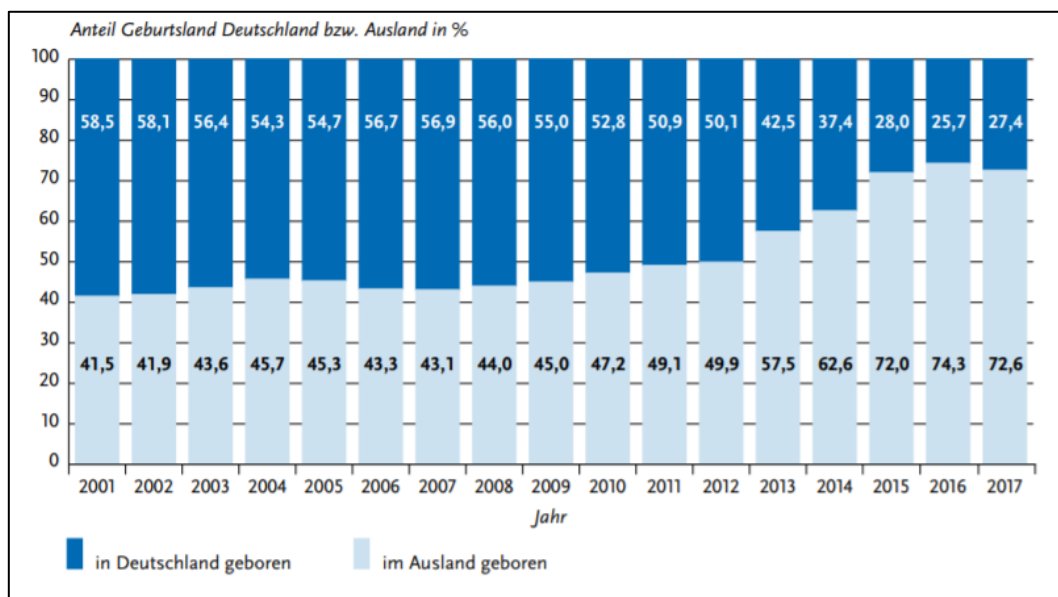


Abbildung 3-6: Anteil im Ausland geborener Personen unter den übermittelten TB-Erkrankten – Vergleich der Jahre 2002 bis 2017

Quelle: (8)

Die allgemeine TB-Situation in Deutschland wird wesentlich von den Migrationsbewegungen und den demografischen Veränderungen in der Bevölkerung beeinflusst. Der Anteil an TB-Erkrankten, die nicht in Deutschland geboren wurden, ist in den letzten Jahren stetig gestiegen (siehe Abbildung 3-6). Nur rund ein Viertel der TB-Erkrankten ist in Deutschland geboren. Bei diesen Patienten handelt es sich zumeist um ältere Menschen, die sich in den Kriegs- oder Nachkriegsjahren mit einer TB infiziert haben und im höheren Alter eine aktive TB entwickelt haben. Rund 66,4% der Erkrankten besitzen eine ausländische Staatsbürgerschaft und wurden auch im Ausland geboren. Die im Jahr 2017 am häufigsten übermittelten Geburtsländer waren Eritrea (9,2% der Fälle), Somalia (8,3% der Fälle) und Rumänien (4,9% der Fälle). Bei ausländischen Staatsangehörigen sind vor allem junge Erwachsene betroffen. Der Altersmedian bei Erkrankten mit deutscher Staatsbürgerschaft liegt bei 60 Jahren, wohingegen der Altersmedian bei den Erkrankten mit ausländischer Staatsangehörigkeit bei 27 Jahren liegt (8).

Entwicklung der multiresistenten Tuberkulose in Deutschland

Parallel zur weltweiten Zunahme der MDR-TB Inzidenz, die eine große Herausforderung darstellt, ist auch die Anzahl der Fälle in Deutschland in den letzten zehn Jahren gestiegen. Allerdings folgt die Inzidenz der MDR-TB nicht der Fallzahlentwicklung der arzneimittelsensitiven TB (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Inzidenz der multiresistenten Tuberkulose in Deutschland von 2008 bis 2017

Jahr	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Inzidenz	49	63	50	56	62	104	94	115	107	109
Anteil in %	1,6	2,1	1,7	1,9	2,1	3,3	3,0	2,9	2,7	3,0

Quelle: (8)

Für das Jahr 2017 wurden zuletzt 109 MDR-TB-Fälle in Deutschland gemeldet, damit sind die absoluten Fallzahlen im Vergleich zum Vorjahr nahezu gleich geblieben. Insgesamt lässt sich allerdings feststellen, dass sich die Fallzahlen seit 2008 mehr als verdoppelt haben. Insbesondere der sprunghafte Anstieg von 62 Patienten im Jahr 2012 auf 104 Patienten im Jahr 2013 tritt dabei hervor (8).

Zu berücksichtigen ist, dass diese vom RKI publizierten Meldeinzidenzen sowohl Erwachsene als auch Jugendliche und Kinder umfassen. Wie bereits oben beschrieben, sind in Deutschland häufig auch junge Menschen von einer TB betroffen. Auf Anfrage wurden vom RKI detaillierte Daten zu den Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren übermittelt, welche in Deutschland im Jahr 2017 mit einer MDR-TB diagnostiziert wurden. Insgesamt waren von den 109 gemeldeten

Fälle von MDR-TB 17 Patienten unter 18 Jahre alt, was einem Anteil von rund 15,6 % entspricht.

Der Großteil der Patienten, der in Deutschland mit einer MDR-TB diagnostiziert wird, stammt aus den Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion (NUS). Im Jahr 2017 lag der Anteil der MDR-TB bei Patienten aus den NUS wieder bei 19,3% (37 von 192 Fällen) und war damit 20-mal so hoch wie bei in Deutschland geborenen Patienten und circa 7,3-mal so hoch wie bei Erkrankten aus anderen Geburtsländern (siehe Abbildung 3-7) (8).

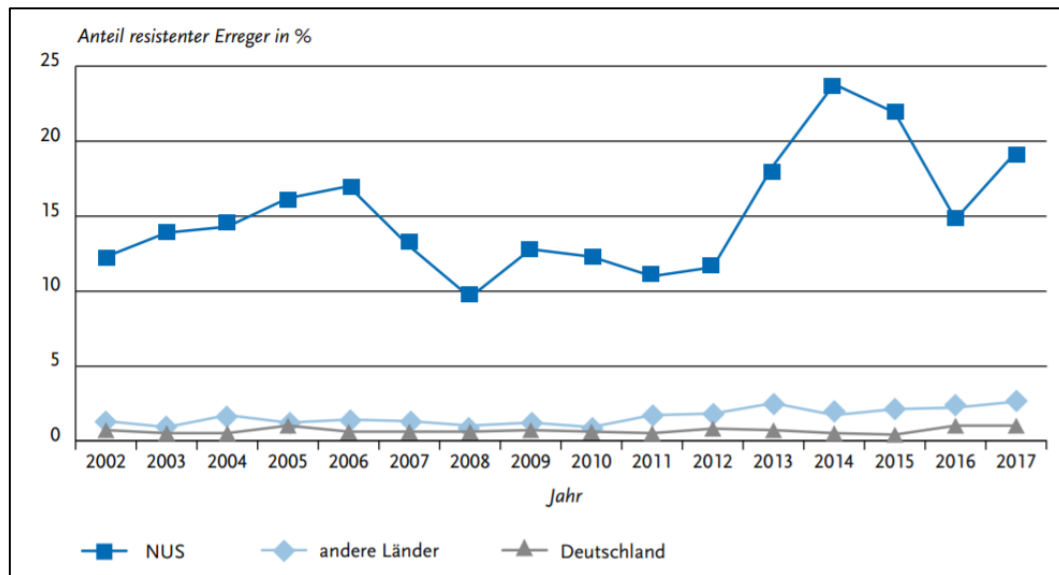


Abbildung 3-7: Prozentualer Anteil der MDR-TB nach Geburtsland Deutschland, NUS und andere Länder im zeitlichen Verlauf 2002 bis 2017

Quelle: (8)

Aus Ländern außerhalb der NUS wurden in den letzten Jahren nennenswerte Fallzahlen insbesondere aus Somalia identifiziert: Im Jahr 2015 lag der MDR-TB-Anteil bei 17 von 52 Fällen, im Jahr 2016 bei 19 von 54 Fällen (63).

Prävalenzdaten zur Tuberkulose in Deutschland

Im Kontext epidemiologischer Betrachtungen ist die Prävalenz eine Kennzahl für die Krankheitshäufigkeit. Sie beziffert den Anteil der Menschen einer bestimmten Gruppe (Population) definierter Größe, der zu einem bestimmten Zeitpunkt an einer bestimmten Krankheit erkrankt ist oder einen Risikofaktor aufweist. Berücksichtigt man die lange Krankheitsdauer der Tuberkulose, ist die Erhebung der Prävalenz ein nicht sehr aussagekräftiger Parameter. Entsprechend sind laut WHO sind Prävalenzdaten auf Länderebene nicht angebracht (67).

Für Deutschland liegt eine solche Erhebung nicht vor. Auch das RKI gab auf Nachfrage an, dass eine Modellierung der Prävalenz bei der TB oder gar MDR-TB für Deutschland zu komplex sei, als dass diese realistisch abgebildet werden könne. Demnach liegen seitens des RKI zur Prävalenz der TB oder MDR-TB in Deutschland keine publizierten Daten vor. Auch eine

ergänzend durchgeführte orientierende Literaturrecherche in Embase und Medline sowie der evidenzbasierte Datenbank GIDEON hat keine weiteren Datenquellen zur Prävalenz in Deutschland geliefert.

Aus den genannten Gründen wird von der Berechnung eines eigenen Prävalenzmodells abgesehen. Darüber hinaus lässt sich die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation für Bedaquilin aus der jährlichen Neuerkrankungsrate (Inzidenz) ableiten.

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

Da hinsichtlich einer möglichen längerfristigen Entwicklung der Inzidenz oder Prävalenz bei der MDR-TB in Deutschland keine Daten vorliegen, ist eine Vorausberechnung auf die nächsten fünf Jahre mit großen Unsicherheiten verbunden. Wie bereits oben ausgeführt, haben sich die Fallzahlen bei der MDR-TB in den letzten zehn Jahren circa verdoppelt.

Die Epidemiologie der MDR-TB lässt darauf schließen, dass das Auftreten von MDR-TB-Fällen in Deutschland vornehmlich durch schwer prognostizierbare Faktoren beeinflusst wird. Weltweit sind steigende Fallzahlen der MDR-TB zu beobachten. In Abhängigkeit zukünftiger politischer Entwicklungen, insbesondere in MDR-TB-Hochinzidenzländern, und nachfolgend einsetzender Migrationsbewegungen, aber auch durch zunehmende internationale Mobilität (bspw. Reiseaktivitäten), muss vermutet werden, dass in den nächsten Jahren mehr infizierte Personen nach Deutschland einreisen werden (56).

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass latent infizierte Personen, die aus MDR-TB-Hochinzidenzländern einreisen, nicht erfasst werden und eine TB erst Monate oder Jahre nach der Einreise ausbrechen kann. Es darf also dahingehend spekuliert werden, dass die große Zahl der Geflüchteten aus den Jahren 2015 und 2016 im Rahmen der passiven Fallfindung die Inzidenz in Deutschland in den nächsten Jahren mindestens auf dem derzeitigen für Deutschland vergleichsweise hohen Niveau halten wird. Es ist ebenso möglich, dass die Zahlen noch steigen werden, wohingegen ein möglicher Rückgang der Inzidenz unter den gegebenen Umständen eher unwahrscheinlich erscheint.

Ein gesteigertes TB-Bewusstsein bei den untersuchenden Ärzten kann hingegen dazu führen, dass die Erkrankung frühzeitig diagnostiziert und therapiert werden kann, so dass eine weitere Ansteckung vermieden wird. Auch ist derzeit nicht absehbar, welche Effekte die internationalen Bemühungen im Kampf gegen die TB haben werden.

Die zu erwartenden Änderungen hinsichtlich der Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre wurde auf Basis der vom RKI publizierten Meldeinzidenzen zur MDR-TB geschätzt. Hierfür wurden die Fallzahlen aus den letzten verfügbaren Datenjahren (2008 bis 2017) analysiert

(siehe Tabelle 3-3). Basierend auf diesen Werten wurde eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von 9,29 % für die Inzidenz unter der Annahme berechnet, dass die Wachstumsrate in den nächsten fünf Jahren konstant bleibt (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz der MDR-TB von 2018 bis 2023

Jahr	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Inzidenz	119	130	142	156	170	186

Quelle: Eigene Berechnung.

Die Berechnung wurde wie folgt durchgeführt:

- Verwendete Formel für die Wachstumsrate: $(t_0, t) = \left(\frac{A(t)}{A(t_0)}\right)^{\frac{1}{N}} - 1$
- $N = t - t_0$ stellt die Anzahl der Zeiteinheiten zwischen t_0 und t dar.
- $A(t)$ stellt die betrachtete Größe zum jeweiligen Zeitpunkt dar.
- Somit ergibt für die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate bezüglich der Inzidenz zwischen den Jahren 2008 und 2017 folgende Berechnung:

$$\left(\frac{109}{49}\right)^{\frac{1}{(2017-2008)}} - 1 = 0,0929 = 9,29\%$$

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

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-5: 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 Unsi- cherheit)
Bedaquilin (Sirturo [®])	81 - 122	71 - 106

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Berechnung der GKV-Zielpopulation erfolgt auf Basis der publizierten RKI-Daten zu den Meldeinzidenzen der MDR-TB in Deutschland, welche für das Jahr 2019 hochgerechnet wurden.

Die einzelnen Berechnungsschritte sind in der nachfolgenden Tabelle in der Übersicht dargestellt (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Übersicht zu den Berechnungsschritten zur Ableitung der Zielpopulation

Schritt	Erläuterung	Patienten in der Zielpopulation (2019)
1	Hochrechnung der MDR-TB Meldeinzidenz auf das Jahr 2019 inkl. Adressierung der Unsicherheit	130 - 197
2	Berechnung der erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer MDR-TB	110 - 166
3	Berechnung des Anteils erwachsener Patienten mit einer <u>pulmonal</u> manifestierten MDR-TB	81 - 122
4	Berechnung der erwachsenen Patienten mit einer pulmonal manifestierten MDR-TB, die in der GKV versichert sind	71 - 106

Quelle: Eigene Darstellung (68)

Im Folgenden werden die einzelnen Berechnungsschritte erläutert.

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

Die Hochrechnung der RKI-Daten mittels einer durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate von 9,29 % ergibt für das Jahr 2019 130 neue MDR-TB-Fälle in Deutschland (siehe Tabelle 3-4). Wie bereits ausgeführt, unterliegen die RKI-Daten einer Unsicherheit und stellen vermutlich eine Unterschätzung dar, da es sich um Meldeinzidenzen handelt und – sofern angenommen wird, dass sich die Anteile aus dem Jahr 2017 auf das Jahr 2019 übertragen lassen - nur für rund 66 % aller TB-Fälle die Resistenzlage übermittelt wurde (siehe Tabelle 3-1). Um diese Unsicherheit zu adressieren, werden die 130 Patienten mit einer MDR-TB als Untergrenze definiert und die Obergrenze wie folgt berechnet:

Zur Definition der Obergrenze wird eine vollständige Übermittlung der Resistenzlagen angenommen. Das bedeutet, es werden 67 weitere Fälle (dies entspricht den noch verbleibenden 34%), für die keine Resistenzlage übermittelt wurde, zu den 130 Fällen addiert. Somit ergeben sich 197 MDR-TB-Patienten als Obergrenze. Im Folgenden wird eine Spanne von 130 bis 197 Patienten zur weiteren Berechnung zugrunde gelegt.

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

Wie in Abschnitt 3.2.3 erläutert, sind in den Meldeinzidenzen des RKI auch Patienten unter 18 Jahren erfasst. Da Bedaquilin aber ausschließlich für die Behandlung von erwachsenen Patienten zugelassen ist, müssen folglich Kinder und Jugendliche aus der Zielpopulation ausgeschlossen werden. Aus den vom RKI übermittelten Daten zu den Kindern und Jugendlichen mit MDR-TB für das Jahr 2017 geht ein Anteil von 15,60% an allen MDR-TB-Fällen hervor. Es wird angenommen, dass sich dieser Anteil auch auf das Jahr 2019 übertragen lässt.

Somit ergibt sich eine Spanne von 110 bis 166 erwachsenen Patienten mit einer MDR-TB, die für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt wird.

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

Bedaquilin ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer pulmonalen MDR-TB zugelassen. Daher werden Patienten mit einer extrapulmonalen TB bei der Berechnung der Zielpopulation ausgeschlossen. Laut RKI-Bericht lag der Anteil der extrapulmonalen TB im Jahr 2017 bei 26,5% über alle TB-Fälle (siehe

Tabelle 3-1). Da keine gesonderten Angaben für die MDR-TB verfügbar sind, wird angenommen, dass dieser Anteil auch auf die MDR-TB übertragbar ist. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass sich dieser Anteil auch auf das Jahr 2019 übertragen lässt.

Somit ergibt sich eine Spanne von 81 bis 122 erwachsenen Patienten mit einer pulmonalen MDR-TB in der Zielpopulation, welche für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt wird.

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

Der Anteil der GKV-Population an der Gesamtbevölkerung in der BRD liegt bei 87,2 %, basierend auf 72,23 Millionen GKV-Versicherten (Stand Juni 2018) (69) bei einer Bevölkerungszahl von 82,79 Millionen (Stand 31.03.2018) (70). Es wird davon ausgegangen, dass sich dieser Anteil auch auf das Jahr 2019 übertragen lässt.

Somit beträgt die berechnete GKV-Zielpopulation 71 bis 106 erwachsene Patienten mit pulmonaler MDR-TB.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Bedaquilin (Sirturo®)	Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann	erheblich	71 - 106

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Krankheitsbild und therapeutischer Bedarf

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

Prävalenz, Inzidenz und Patientenpopulation

Die epidemiologischen Kennzahlen im Abschnitt 3.2.3 und die Herleitung der GKV-Zielpopulation im Abschnitt 3.2.4 beruhen im Wesentlichen auf den Veröffentlichungen des RKI, das gemäß dem Infektionsschutzgesetz als zentrale Bundeseinrichtung die gemeldeten Fälle auswertet und in regelmäßigen Abständen veröffentlicht. Darüber hinaus wurde am 6.11.2018 eine orientierende Literaturrecherche in den Datenbanken Embase und MEDLINE über die Ovid-Suchoberfläche durchgeführt, in denen mit adaptierten Suchstrategien nach epidemiologischen Daten zu MDR-TB in Deutschland gesucht wurde. Zusätzlich wurde die evidenzbasierte Datenbank GIDEON (Global Infectious Disease and Epidemiology Online Network) durchsucht und deren Referenzen für Deutschland gesichtet.

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation wurden die vom BMG herausgegebenen Kennzahlen verwendet (69).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Charles T, Brodhun B, Haas W, Hauer B. *Aktuelle Epidemiologie der Tuberkulose weltweit und in Deutschland*. Der Pneumologe. 2018;15(1):3-13.
2. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. *Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review*. PLoS ONE. 2011;6(4):e17601.
3. Rüschi-Gerdes S, Hillemann D. *Tuberkulose und nicht tuberkulöse Mykobakterien*. Tropenmedizin in Klinik und Praxis: mit Reise- und Migrationsmedizin: Thieme; 2010.
4. WHO. *Global tuberculosis report 2018* 2018 [6.11.2018]. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
5. WHO. *Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries* 2014 [23.08.2018]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/132231/1/9789241507707_eng.pdf?ua=1.
6. Robert Koch-Institut (RKI). *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2017 2018* [7.01.2019]. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2017.pdf?__blob=publicationFile.
7. Robert Koch-Institut (RKI). *RKI-Ratgeber Tuberkulose. Stand: 21.02.2013 2013* [23.08.2018]. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html#doc2374486bodyText2.
8. Robert Koch-Institut (RKI). *Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2017 2018* [6.11.2018]. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2017.pdf?__blob=publicationFile.
9. WHO. *Tuberculosis - Key facts 2018* [21.12.2018]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
10. Nowag A, Hartmann P. *[Immune response to Mycobacterium tuberculosis]*. Internist (Berl). 2016;57(2):107-16.
11. LUNGENÄRZTE im Netz. *Tuberkulose 2018* [22.10.2018]. <https://www.lungenaerzte-im-netz.de/krankheiten/tuberkulose>.

12. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, Diel R, Feiterna-Sperling C, Haas W, et al. *[Tuberculosis Guideline for Adults - Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)]*. *Pneumologie*. 2017;71(6):325-97.
13. Weber E, Groneberg DA, Nienhaus A, Bundschuh M. *Tuberkulose*. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*. 2016;66(5):321-30.
14. WHO. *LTBI factsheet 2015* 2016 [4.09.2018]. http://www.who.int/tb/challenges/lbti_factsheet_25nov15.pdf?ua=1.
15. Kiazzyk S, Ball TB. *Latent tuberculosis infection: An overview*. *Can Commun Dis Rep*. 2017;43(3-4):62-6.
16. WHO. *Systematic Screening for Active Tuberculosis: Principles and Recommendations. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee* 2013 [14.12.2018]. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84971/9789241548601_eng.pdf.
17. Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK). *Was man über Tuberkulose wissen sollte. Eine Informationsschrift für Patienten und ihre Angehörigen. 7. ergänzte Auflage* 2014 [4.09.2018]. https://www.dzk-tuberkulose.de/wp-content/uploads/2017/05/TBC-Infoschrift_Nr7_A5-final.pdf.
18. Heyckendorf J, van Leth F, Avsar K, Glatzki G, Gunther G, Kalsdorf B, et al. *Treatment responses in multidrug-resistant tuberculosis in Germany*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(4):399-406.
19. WHO. *The shorter MDR-TB regimen* 2016 [4.09.2018]. http://www.who.int/tb/Short_MDR_regimen_factsheet.pdf.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Introduction to the Core Curriculum on Tuberculosis, 6th edition* 2013 [4.09.2018]. https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf.
21. WHO. *Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision (updated December 2014)* 2014 [3.09.2018]. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1.
22. Dheda K, Gumbo T, Gandhi NR, Murray M, Theron G, Udwadia Z, et al. *Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis*. *Lancet Respir Med*. 2014;2(4):321-38.
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *A New Tool to Diagnose Tuberculosis: The Xpert MTB/RIF Assay* 2013 [17.12.2018]. https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/pdf/xpertmtb-rifassayfactsheet_final.pdf.

24. WHO. *Automatic real-time DNA amplification test for rapid and simultaneous detection of TB and rifampicin resistance. XPERT® MTB/RIF ASSAY 2016* [10.09.2018]. http://www.who.int/tb/publications/factsheet_xpert.pdf.
25. WHO. *WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis, 2016 Update* Geneva: World Health Organization; 2016 [3.09.2018]. <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>.
26. Todor K. *Todor's online textbook of bacteriology 2018* [4.09.2018]. <http://textbookofbacteriology.net/tuberculosis.html>.
27. Ford CB, Lin PL, Chase MR, Shah RR, Iartchouk O, Galagan J, et al. *Use of whole genome sequencing to estimate the mutation rate of Mycobacterium tuberculosis during latent infection*. Nat Genet. 2011;43(5):482-6.
28. Nachegea JB, Chaisson RE. *Tuberculosis Drug Resistance: A Global Threat*. Clinical Infectious Diseases. 2003;36(Supplement_1):S24-S30.
29. Sharma S, Mohan A. *Multidrug-resistant tuberculosis*. Indian J Med Res. 2004;120(October):354-76.
30. WHO. *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2014* [4.09.2018]. http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/.
31. Chiang CY, Centis R, Migliori GB. *Drug-resistant tuberculosis: past, present, future*. Respiriology. 2010;15(3):413-32.
32. Coker RJ. *Review: multidrug-resistant tuberculosis: public health challenges*. Trop Med Int Health. 2004;9(1):25-40.
33. McKinney JD. *In vivo veritas: the search for TB drug targets goes live*. Nat Med. 2000;6(12):1330-3.
34. Keshavjee S, Farmer PE. *Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine*. N Engl J Med. 2012;367(10):931-6.
35. Andrews JR, Gandhi NR, Moodley P, Shah NS, Bohlken L, Moll AP, et al. *Exogenous reinfection as a cause of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in rural South Africa*. J Infect Dis. 2008;198(11):1582-9.
36. Kendall EA, Fofana MO, Dowdy DW. *The burden of transmitted multi-drug resistance among epidemics of tuberculosis: A transmission model*. Lancet Respir Med. 2015;3(12):963-72.
37. G20 Germany 2017. *Berliner Erklärung der G20 Gesundheitsministerinnen und -minister. Arbeitsübersetzung 2017* [5.09.2018]. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/G20-Gesundheitsministertreffen/Berliner_Erklaerung_der_G20_Gesundheitsminister_20-05.2017.pdf.

38. BMG. *Bekämpfung resistenter Erreger: 10-Punkte-Plan zur Vermeidung behandlungsassoziierter Infektionen und Antibiotika-Resistenzen* 2015. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/Antibiotika-Resistenz-Strategie/10-Punkte_Antibiotika-Resistenzen.pdf.
39. Bundesregierung. *Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG)* 2017 [5.09.2018]. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/A/AMVSG_Kabinettvorlage.pdf.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. März 2018. Stand: 6. Juli 2018.* 2018. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerFO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf.
41. AM-NutzenV. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)* 2017 [16.08.2018]. <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
42. Janssen-Cilag International NV. *SIRTURO® 100 mg Tabletten Fachinformation. Stand: März 2018* 2018 [13.08.2018]. <http://www.fachinfo.de>.
43. WHO. *WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee* Geneva: World Health Organization; 2010 [3.09.2018]. <https://www.who.int/tb/publications/9789241547833/en/>.
44. Lode H, Stahlmann R. *Aktuelle Therapie der Tuberkulose.* Arzneimitteltherapie. 2015;33(3):47-53.
45. Robert Koch-Institut (RKI). *Tuberkulose-Impfung in Deutschland? Welche Möglichkeiten gibt es, wenn die Impfung für einen Auslandsaufenthalt gefordert wird?* 2018 [5.09.2018]. <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Tuberkulose/FAQ01.html>.
46. RIEMSER. *EREMFAT® 150 mg, Filmtabletten Fachinformation. Stand: Januar 2018* 2018 [5.09.2018]. www.fachinfo.de.
47. RIEMSER. *ISOZID® 200 mg Fachinformation. Stand: Oktober 2015* 2015 [5.09.2018]. www.fachinfo.de.
48. ratiopharm. *Moxifloxacin-ratiopharm® 400 mg Filmtabletten Fachinformation. Stand: Januar 2018* 2018 [5.09.2018]. www.fachinfo.de.
49. ratiopharm. *Levofloxacin-ratiopharm® 250 mg / 500 mg Filmtabletten. Fachinformation. Stand: Oktober 2014* 2014 [5.09.2018]. www.fachinfo.de.
50. ASP Monitor Germany. *Preis-Informationssystem. Version 2.0.4* 2018 [1.12.2018].

51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Amikacin bei Tuberkulose vom 19. September 2013* 2013 [5.09.2018]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1818/2013-09-19_AM-RL-VI_OLU-Amikacin_BAnz.pdf.
52. Otsuka Novel Products. *Deltyba 50 mg Filmtabletten Fachinformation. Stand: Mai 2018* 2018 [13.08.2018]. <https://www.fachinfo.de>.
53. WHO. *Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB)* 2018 [5.09.2018]. http://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/.
54. Priwitzer M, Götsch U. *Stationäre Krankenhausbehandlung von Tuberkulosepatienten und Management der MDR-TB: Eine Arbeitshilfe für den ÖGD*. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2017.
55. Diel R, Nienhaus A, Lampenius N, Rusch-Gerdes S, Richter E. *Cost of multi drug resistance tuberculosis in Germany*. Respir Med. 2014;108(11):1677-87.
56. Lange C, Chesov D, Heyckendorf J, Leung CC, Udawadia Z, Dheda K. *Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment*. Respiriology. 2018;23(7):656-73.
57. WHO. *WHO Model List of Essential Medicines. 20th List. March 2017. Amended August 2017* 2017 [5.09.2018]. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
58. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. *Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline*. The New England journal of medicine. 2014;371(8):723-32.
59. Pym AS, Diacon AH, Tang S-J, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C, et al. *Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis*. The European respiratory journal. 2016;47(2):564-74.
60. Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, Meintjes G, Master I, Ismail N, et al. *Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study*. The Lancet Respiratory Medicine. 2018;6(9):699-706.
61. IfSG. *Gesetz zur Modernisierung der epidemiologischen Überwachung übertragbarer Krankheiten* 2017 [5.09.2018]. https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl117s2615.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl117s2615.pdf%27%5D_1536138126472.
62. Robert Koch-Institut (RKI). *Leitfaden zur Übermittlung von Fallberichten zur Tuberkulose* 2004 [5.09.2018]. http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB_Leitfaden.pdf.

63. Robert Koch-Institut (RKI). *Tuberkulose-Überwachung in Deutschland. Daten aus dem Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland 2016 2017* [5.09.2018]. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Folien_TB-Bericht_2016.pdf.
64. Robert Koch-Institut (RKI). *Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2016 2017* [6.11.2018]. <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2016.pdf?blob=publicationFile>.
65. Robert Koch-Institut (RKI). *SurvStat@RKI 2.0. Abfrage Tuberkulose vom 9.01.2019. Datenstand: Epid. Jahrbuch 2017 2019* [9.01.2019]. <https://survstat.rki.de/>.
66. BAMF. *Aktuelle Zahlen Asyl. Stand: April 2018 2018* [5.09.2018]. <http://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Downloads/Infothek/Statistik/Asyl/aktuelle-zahlen-zu-asyl-april-2018.pdf>.
67. Stop TB Partnership. *Estimates of the burden of disease caused by multidrug-resistant TB and monitoring the programmatic response: what indicators should be used and for what purpose?* 2014 [5.09.2018]. http://www.stoptb.org/wg/mdrtb/assets/documents/MDR_diseaseburden_backgrounddocument_20140414.pdf.
68. Janssen-Cilag GmbH. *Excel-Sheet Berechnungsschritte zur Ableitung der Zielpopulation (Tabelle 3-6)*. 2019.
69. BMG. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln 2018* [5.09.2018]. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
70. Destatis. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand 30.09.2017 2018* [5.09.2018]. https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel) in Kombination mit:	Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.	Woche 1-2: täglich	80 Behandlungen in 168 Tagen	1
Prothionamid		Woche 3-24: 3x wöchentlich		
Terizidon		Kontinuierlich bis zur Heilung täglich	365	1
Para-Aminosalicylsäure (oral)		Kontinuierlich bis zur Heilung täglich	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung basieren auf der Fachinformation von Bedaquilin (1). Bedaquilin ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [*multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB)], wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Die Behandlung mit Bedaquilin erfolgt

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

Die Therapie mit Bedaquilin wird über 24 Wochen durchgeführt. Daraus ergeben sich pro Jahr 80 Behandlungstage innerhalb einer Behandlungsdauer von 168 Tagen pro Patient. Nach der Fachinformation muss Bedaquilin als Kombinationstherapie mit mindestens drei Arzneimitteln

eingesetzt werden. Sind keine In-vitro-Resistenztest-Ergebnisse verfügbar, kann eine Therapie mit mindestens vier anderen Arzneimitteln initiiert werden (1).

Bei einer MDR-TB liegen mindestens Resistenzen gegen zwei Komponenten der Standardtherapie, nämlich gegen Rifampicin und Isoniazid vor. Die Leitlinie empfiehlt ein schrittweises Vorgehen zum Aufbau eines MDR-TB-Therapieregimes unter Berücksichtigung der bestehenden Resistenzsituation bei dem jeweiligen Patienten. Damit ist die Zusammenstellung eines MDR-TB-Therapieregimes hochgradig patientenindividuell. Aufgrund der Zulassungssituation gibt es nur eine geringe Auswahl an möglichen Kombinationspartnern, die zulassungskonform eingesetzt werden können. Unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinie aus dem Jahr 2017 und dem Zulassungsstatus wurde eine mögliche Kombinationstherapie mit Bedaquilin und einer Sockeltherapie (engl. Backbone-Regime, BR) aus Protionamid, Terizidon und Para-Aminosalicylsäure (PAS; oral) zusammengestellt. Die weiteren in der Leitlinie genannten Präparate zur Kombinationstherapie konnten nicht für die Sockeltherapie berücksichtigt werden, da sie entweder nicht für die Therapie der Tuberkulose zugelassen sind (z.B. Moxifloxacin, Levofloxacin und Linezolid) oder bei einer gemeinsamen Gabe mit Bedaquilin Vorsicht geboten ist (z. B. Delamanid).

Protionamid ist zugelassen zur Behandlung aller Formen und Stadien der pulmonalen und extrapulmonalen Tuberkulose als Zweitrangmedikament bei nachgewiesener Mehrfachresistenz der Erreger gegen Erstrangmedikamente. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich bis zur Heilung. Die in der Fachinformation angegebene Dosierung beträgt 15 mg/kg Körpergewicht (KG). Die maximale Tagesdosis sind 1000 mg. Die Dauer bis zur Heilung einer MDR-TB ist je nach Patient unterschiedlich. Laut Fachinformation kann die Therapie 9 Monate bis 2 Jahre gegeben werden (2).

Terizidon ist im Rahmen einer antituberkulösen Kombinationstherapie zur Behandlung der Tuberkulose, hervorgerufen durch *Mycobacterium tuberculosis* bei Erwachsenen indiziert. Die Dosierung beträgt 3-4-mal 250 mg oral täglich für einen Zeitraum von 18 bis 24 Monaten nach erfolgter Konversion (3).

Die Behandlung mit Para-Aminosalicylsäure (oral) ist indiziert als Teil eines angemessenen Kombinationsregimes zur Behandlung multiresistenter Tuberkulose bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 28 Tagen, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Verträglichkeit nicht anders zusammengesetzt sein kann. Para-Aminosalicylsäure (oral) wird für Erwachsene täglich mit 12 g verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt 24 Monate (4).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel) in Kombination mit:	Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.	Woche 1-2: täglich	80 Behandlungstage in 168 Tagen
Protionamid		Woche 3-24: 3x wöchentlich	
Terizidon		Kontinuierlich bis zur Heilung	365
Para-Aminosalicylsäure (oral)		Kontinuierlich bis zur Heilung	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel) in Kombination mit:	Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.	80 Behandlungstage in 168 Tagen Therapiedauer	Woche 1-2: 400 mg täglich Woche 3-24: 3x wöchentlich 200 mg	<u>Amtliche DDD:</u> 86 mg oral 168 Tage x 86 mg = 14.448 mg
Protionamid		365	15mg/kg KG Bei 70kg Patient = 1.050 mg/Tag Maximale Tagesdosis von 1000mg 4 x 250mg täglich	<u>Amtliche DDD:</u> 750 mg oral 365 x 750 mg = 273.750 mg
Terizidon		365	3-4 x 250 mg täglich	Keine amtliche DDD verfügbar <u>Errechnete DDD nach FI:</u> 750-1.000 mg 365 Behandlungstage x 750-1.000 mg = 273.750-365.000 mg
Para-Aminosalicylsäure (oral)		365	12 g oral täglich	amtliche DDD nicht anwendbar <u>Errechnete DDD nach FI:</u> 365 Behandlungstage x 120 g = 43.800 g

DDD: Defined Daily Dose; g: Gramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für den Wirkstoff Bedaquilin sowie für den Wirkstoff Protionamid der Sockeltherapie wurden die DDD der amtlichen ATC/DDD Klassifikation 2018 entnommen (5). Für Terizidon und Para-Aminosalicylsäure wurde die Dosierung auf Grundlage der Fachinformation berechnet, da keine amtliche DDD verfügbar bzw. die amtliche DDD nicht anwendbar ist.

Bedaquilin

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

Protionamid

Die DDD für Protionamid beträgt 750 mg. Nach DDD errechnet sich ein jährlicher Verbrauch von 273.750 mg (2). Bei der gewichtsabhängigen Dosierung bezieht sich der angegebene Jahresdurchschnittsverbrauch auf einen Standardpatienten mit einem Körpergewicht von 70kg, entsprechend der Herangehensweise zur Festsetzung der DDD durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (6).

Terizidon

Für Terizidon ist keine amtliche DDD verfügbar. Für Terizidon wird die DDD anhand des in der Fachinformation vorgeschriebenen Dosierungsschemata berechnet. Laut Fachinformation wird Terizidon in 3-4 Einzeldosen à 250 mg gegeben. Die eingenommene Dosis pro Tag beträgt bei erwachsenen Patienten damit 750 mg bis 1.000 mg. Die maximale Tagesdosis beläuft sich auf 1.000 mg. Somit ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 273.750 bis 365.000 mg. Im Weiteren wird die oben genannte Spanne für die Berechnung der Kosten von Terizidon herangezogen (3).

Para-Aminosalicylsäure (oral)

Die amtliche DDD laut WHO liegt bei 120 mg oral. Laut Fachinformation nehmen erwachsene Patienten dreimal täglich einen Beutel à 40 mg ein. Die Tageshöchstdosis beträgt ebenfalls 120 mg. Somit liegt eine jährliche Gabe von 43.800 mg vor (4).

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der

gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel) in Kombination mit:	SIRTURO®, 100 mg, 24 Tabletten: 4.338,23 €	4.091,98 € [1,77 € ^a ; 244,48 € ^b]
Protionamid	PETEHA®, 250 mg, 100 Filmtabletten: 131,01 €	122,59 € [1,77 € ^a ; 6,65 € ^b]
Terizidon	TERIZIDON, 250 mg, 50 Hartkapseln: 217,04 €	203,68 € [1,77 € ^a ; 11,41 € ^b]
Para-Aminosalicylsäure (oral)	GRANUPAS, 4 g; 30 Stück: 605,84€	571,13 € [1,77 € ^a ; 32,94 € ^b]
a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V b: Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1, SGB V g: Gramm; mg: Milligramm		

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

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 €, den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Preisermittlungsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V.

Die Preise basieren auf dem Stand der Lauer-Steuer vom 1.12.2018 (7).

Bedaquilin

Bedaquilin (Sirturo®, Janssen-Cilag) ist oral in der Wirkstärke 100 mg in der Packungsgröße N1 = 24 Stück verfügbar. Der Apothekenverkaufspreis für Bedaquilin beträgt 4.338,23 €. Nach Abzug der oben genannten Rabatte vom AVP ergeben sich Kosten in Höhe von 4.091,98 €.

Protionamid

Protionamid (Peteha®, Riemsler) ist oral in der Wirkstärke 250 mg in den Packungsgrößen N2 = 50 Stück und N3 = 100 Stück verfügbar. Protionamid wird je Behandlungstag in einer

Dosis von 750 mg verabreicht, so dass den Berechnungen die wirtschaftlichste Packungsgröße Peteha® 250 mg N3 = 100 Stück zugrunde gelegt wird. Der AVP für Protionamid beträgt 131,01 €. Nach Abzug der oben genannten Rabatte vom AVP ergeben sich Kosten in Höhe von 122,59 €.

Terizidon

Terizidon (Terizidon®, Riemsler) ist oral in der Wirkstärke 250 mg und ausschließlich in der Packungsgröße N2 = 50 Stück verfügbar. Der AVP für Terizidon beträgt 217,04 €. Nach Abzug der oben genannten Rabatte vom AVP ergeben sich Kosten in Höhe von 203,68 €.

Para-Aminosalicylsäure (oral)

Para-Aminosalicylsäure (GRANUPAS, Lucane Pharma) ist als magensaftresistentes Granulat in der Wirkstärke 4 g erhältlich. Es ist in einer Packungsgröße à 30 Stück verfügbar, die der Packungsgröße N2 entspricht. Der AVP für Para-Aminosalicylsäure beträgt 605,84 €. Nach Abzug der oben genannten Rabatte vom AVP ergeben sich Kosten in Höhe von 571,13 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel) in Kombination mit:	Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Protonamid		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Terizidon		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Para-Aminosalicylsäure (oral)		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Bedaquilin in Kombination mit Protonamid, Terizidon und Para-Aminosalicylsäure (oral) bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen keine regelhaften Unterschiede bei der Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zu in der Leitlinie genannten Basis- und Verlaufsuntersuchungen. Die Leitlinie empfiehlt zum Therapie-Monitoring einer MDR/XDR-TB unter anderem die monatliche Durchführung eines großen Blutbildes, die Überwachung von Nieren- und Leberwerten, Audiometrie- und Sehtests und EKGs (8). Über diese Empfehlungen hinaus fallen laut Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe keine weiteren Behandlungen für die betrachtete Kombinationstherapie an. Somit fallen auch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Kombinationstherapie mit Bedaquilin an.

Mit Bedaquilin ist eine vollständig orale Kombinationstherapie möglich. Das Therapiemanagement einer oralen Therapie ist deutlich einfacher, als das einer intravenösen (i.v.) Therapie. Kosten für die i.v. Therapie, wie i.v. Pauschalen und ärztliche Vergütung, können durch diese Therapie verringert werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	EBM Abrechnungsziffern	Kosten pro Leistung in Euro
Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt

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

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel) in Kombination mit:	Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Protionamid				
Terizidon				
Para-Aminosalicylsäure (oral)				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel) in Kombination mit:	Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.	24.633,72 €	1.748.994,09 € – 2.611.174,28 €
Protonamid		1.342,36 €	95.307,60 € - 142.290,21 €
Terizidon		4.464,53 € - 5.952,71 €	316.981,91 € - 630.987,47 €
Para-Aminosalicylsäure (oral)		20.846,25 €	1.480.083,40 € - 2.209.701,97 €
Gesamtkosten Sirturo + Sockeltherapie + zusätzliche GKV-Kosten		49.123,50 € - 50.611,68 €	3.641.367,00 € - 5.594.153,93 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Zunächst wurde der Bedarf für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Aus dem Jahresverbrauch wurde ermittelt, wie viele Packungen (auf die zweite Kommastelle gerundet) pro Patient und Jahr vom jeweiligen Arzneimittel benötigt werden. Diese Anzahl wurde wiederum mit dem Preis für eine Packung multipliziert, wobei jeweils die wirtschaftlichsten Packungspreise verwendet wurden.

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

Die hier ausgewiesenen Kosten entstehen, wenn die gesamte Zielpopulation von 71 - 106 Patienten innerhalb eines Behandlungsjahres behandelt werden würde. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten setzt sich zusammen aus den Kosten für die erforderlichen Medikamente und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basierend auf der Fachinformation.

Bedaquilin

Tabelle 3-16: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Bedaquilin

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Jahresbedarf	Benötigte Anzahl Tabletten und Pa- ckungen	Preis der zu be- rücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug ge- setzlicher Rabatte)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzli- cher Rabatte)
100 mg x 24 = 2.400 mg	14.448 mg (amtliche DDD)	144,48 = 6,02 Packungen	4.091,98 €	24.633,72 € [6,02 Packungen x 4.091,98 €]

Protionamid

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Jahresbedarf	Benötigte An- zahl Tabletten und Packungen	Preis der zu be- rücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug ge- setzlicher Ra- batte)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
250 mg x 100 = 2.500 mg	273.750mg (amtliche DDD)	1.095 Tabletten = 10,95 Packungen	122,59 €	1.342,36 € [10,95 Packungen x 122,59 €]

Terizidon

Tabelle 3-18: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Terizidon

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Jahresbedarf	Benötigte An- zahl Tabletten und Packungen	Preis der zu be- rücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug ge- setzlicher Ra- batte)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
250 mg x 50 = 1.250 mg	273.750-365.000 mg	1.095-1.460 Tab- letten = 21,9 – 29,2 Packungen	203,86 €	4.464,53-5.952,71 € [21,9 Packungen x 203,86 € - 29,2 Packungen x 203,86 €]

Para-Aminosalicylsäure (oral)

Tabelle 3-19: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Para-Aminosalicylsäure (PAS)

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Jahresbedarf	Benötigte Anzahl Packungen	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
4 g x 30 = 120 g = 1.200 mg	43.800 mg	36,5 Packungen	571,13 €	20.846,25 € [36,5 Packungen x 571,13 €]

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Zielpopulation von Bedaquilin berechnet sich aus den gemeldeten MDR-TB Fällen abzüglich des Anteils an Patienten mit extrapulmonaler TB sowie des Anteils an Patienten, die unter 18 Jahre alt sind. Die Zielpopulation liegt damit bei 71 bis 106 Patienten. Eine Unterteilung in Subgruppen liegt nicht vor.

Folgende Kontraindikationen sind in der Fachinformation aufgeführt:

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

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

Die Behandlung mit Sirturo[®] muss abgebrochen werden, wenn sich

- eine klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie und / oder

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

entwickelt. (1)

Die MDR-TB-Behandlung mit Bedaquilin ist sowohl ambulant als auch stationär durchführbar. Aufgrund der hohen Komplexität wird die Behandlung der MDR-TB üblicherweise in spezialisierten Zentren stationär eingeleitet. Der Patient wird in dieser Zeit bei hoher Infektiosität isoliert. Eine Entlassung und Weiterbehandlung im ambulanten Setting kann erfolgen, sobald der Patient keine Ansteckungsgefahr mehr darstellt und gewährleistet ist, dass die Therapie ambulant fortgesetzt werden kann (8).

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Apothekenpreise der berücksichtigten Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe zum Stichtag 01. Dezember 2018 entnommen.

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Janssen-Cilag International NV. *SIRTURO® 100 mg Tabletten Fachinformation*. Stand: März 2018 2018 [13.08.2018]. <http://www.fachinfo.de>.
2. RIEMSER. *PETEHA® 250 mg, Filmtabletten Fachinformation*. Stand: September 2014 2014 [5.09.2018]. www.fachinfo.de.
3. RIEMSER. *TERIZIDON, 250 mg, Hartkapseln Fachinformation*. Stand: Juli 2016 2016 [5.09.2018]. www.fachinfo.de.
4. European Medicines Agency (EMA). *Granupas European public assess report (EPAR) Product information (previously Para-aminosalicylic acid Lucane) -para-aminosalicylic acid*. EMA/746926/2013. Updated 17/07/2018. Annex I Summary of product characteristics. 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/granupas-previously-para-aminosalicylic-acid-lucane>.
5. DIMDI. *Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019* 2018 [7.01.2019]. <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/atc-klassifikation/>.
6. Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen*. 24. November 2017 2017 [5.09.2018]. <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/arbeitsgruppe/2018/ag-atc-beschluss-20171124.pdf>.
7. ASP Monitor Germany. *Preis-Informationssystem. Version 2.0.4* 2018 [1.12.2018].

8. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, Diel R, Feiterna-Sperling C, Haas W, et al. *[Tuberculosis Guideline for Adults - Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)]*. *Pneumologie*. 2017;71(6):325-97.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Sirturo® 100 mg Tabletten entnommen (1).

Sirturo® wird bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

Anforderungen an die Diagnostik:

Sirturo® muss in Kombination mit mindestens drei Arzneimitteln angewendet werden, gegen die sich das Patientenisolat *in vitro* als empfindlich erwiesen hat. Die Behandlung mit den anderen Kombinationspartnern des Behandlungsplans muss nach Abschluss der Behandlung mit Sirturo® fortgesetzt werden. Sind keine *In-vitro*-Resistenztest-Ergebnisse verfügbar, kann die Behandlung mit Sirturo® in Kombination mit mindestens vier anderen Arzneimitteln, gegen die das Patientenisolat wahrscheinlich empfindlich ist, initiiert werden. Bezüglich der spezifischen Dosierungsempfehlungen sind die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Sirturo® angewendet werden, heranzuziehen.

Resistenztest-Grenzwerte

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

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

Die Therapie mit Sirturo[®] muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von MDR-TB initiiert und überwacht werden.

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

Anforderungen an die Infrastruktur:

Es sind keine besonderen Erfordernisse in der Infrastruktur notwendig.

Aufklärung der Patienten

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, Sirturo[®] genau wie verschrieben über die gesamte Behandlungsdauer einzunehmen.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt:

- Woche 1-2: 400 mg (4 Tabletten zu je 100 mg) **einmal täglich**
- Woche 3-24: 200 mg (2 Tabletten zu je 100 mg) **dreimal pro Woche** (mit mindestens 48 Stunden Abstand zwischen den Einnahmen der einzelnen Dosen).

Anforderungen an die Behandlungsdauer und bei Auslassen einer Dosierung

Die gesamte Behandlungsdauer mit Sirturo[®] beträgt 24 Wochen. Die Datenlage zu einer längeren Behandlungsdauer ist sehr begrenzt. Bei Patienten mit extensiver Resistenz, bei denen Sirturo[®] für eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Wochen als notwendig erachtet wird, um eine kurative Behandlung zu erzielen, kann eine längere Therapiedauer nur auf der Basis einer Einzelfallentscheidung unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden (s. Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

Wenn von Woche drei an eine Dosis ausgelassen wurde, sollten die Patienten die ausgelassene Dosis von 200 mg so bald wie möglich einnehmen und dann das Dosierungsschema mit drei Einnahmen pro Woche wieder aufnehmen.

Erforderliche kurz-/langfristige Überwachungsmaßnahmen

EKG/Elektrolytbestimmungen

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

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

Falls eine gleichzeitige Anwendung von Clofazimin und Bedaquilin notwendig ist, wird eine klinische Überwachung, einschließlich EKGs in regelmäßigen Abständen, empfohlen.

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

Symptome und Laborwerte

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

Bedingungen für Therapieabbrüche und/oder Unterbrechungen

Die Behandlung mit Sirturo[®] muss abgebrochen werden, wenn der Patient Folgendes entwickelt:

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

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

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A4-Induktoren

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

CYP3A4-Inhibitoren

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

Mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infizierte Patienten

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

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

Lactose-Intoleranz und Lactase-Mangel

Sirturo[®] enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

CYP3A4-Induktoren

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

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

CYP3A4-Inhibitoren

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

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

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

Andere Arzneimittel gegen Tuberkulose

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

In placebokontrollierten klinischen Studien an Patienten mit MDR-TB, verursacht durch *Mycobacterium tuberculosis* mit Multiresistenz, wurden keine bedeutenden Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ethambutol, Kanamycin, Pyrazinamid, Ofloxacin oder Cycloserin durch die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin beobachtet.

Antiretrovirale Arzneimittel

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

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

QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel

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

QT-Intervall und gleichzeitige Anwendung von Clofazimin

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Weitere Hinweise

Anwendung:

Sirturo® sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, da die Einnahme mit einer Mahlzeit die orale Bioverfügbarkeit um ca. das 2-Fache erhöht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Sirturo® Tabletten sollen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

Besondere Patientengruppen:

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

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

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse erforderlich macht, sollte Sirturo® mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sirturo® bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Schwangerschaft:

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Bedaquilin bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien gab es keine Hinweise auf direkte oder indirekte ge-

sundheitsschädliche Auswirkungen auf die Reproduktion (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Bedaquilin oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Bei Ratten waren die Konzentrationen von Bedaquilin in der Milch 6- bis 12-fach höher als die höchsten im mütterlichen Plasma gemessenen Konzentrationen. In den Hochdosis-Gruppen wurden während der Laktationszeit Abnahmen des Körpergewichts bei Jungtieren verzeichnet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Aufgrund möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Kindern muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Sirturo® verzichtet werden soll / die Behandlung mit Sirturo® 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

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

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

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

Gegenanzeigen:

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Sirturo® vor bei:

- extrapulmonaler Tuberkulose (z.B. des zentralen Nervensystems, der Knochen)

- Infektionen durch andere Mykobakterien als *Mycobacterium tuberculosis*
- latenter Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*

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

Mortalität

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

Kardiovaskuläre Sicherheit:

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

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

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

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

- bei Herzinsuffizienz
- bei mit der Fridericia-Formel korrigiertem QT-Intervall (QTcF) > 450 ms (bestätigt durch wiederholte EKGs)

- bei angeborener QT-Verlängerung in der Eigen- oder Familienanamnese
- bei bestehender oder anamnestischer Hypothyreose
- bei bestehender oder anamnestischer Bradyarrhythmie
- bei Torsade-de-pointes-Tachykardien in der Anamnese
- bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluorochinolon-Antibiotika, die ein Potential für eine signifikante QT-Verlängerung aufweisen (d.h. Gatifloxacin, Moxifloxacin und Sparfloxacin)
- bei Hypokaliämie

Die Behandlung mit Sirturo[®] muss abgebrochen werden, wenn der Patient Folgendes entwickelt:

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

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

Hepatische Sicherheit:

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex I Ib Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe oder den Gebrauch:

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

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte:

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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.

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

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

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

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

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex I Id des EPAR Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels und den Annex I Ie Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ und sind folgend aufgelistet. Es ergeben sich keine weiteren Details, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels:**Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in unterschiedlichen Therapieregimen mit Bedaquilin im Vergleich zu denjenigen ohne Bedaquilin (konfirmatorische Phase III Studie) gemäß einem genehmigten Protokoll evaluieren.	<ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Studienstatusberichte im Rahmen der jährlichen Verlängerungsanträge • Interimsempfehlung IDMC nachdem 50% der Patienten W76 erreicht haben: 4Q 2020 • Finale Analyse – klinischer Studienbericht 4Q 2023

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

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

Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die Maßnahmen zur Risikominimierung (emgl. Proposed Risk Minimization Activities) sind in der Zusammenfassung des EPAR-Risk-Management-Plans (Stand: Januar 2014) (2) wie folgt beschrieben:

Alle Medikamente haben eine Zusammenfassung der Produkteigenschaften (engl. Summary of Product Characteristics, SmPC), die Ärzten, Apothekern und anderen medizinischen Fachkräften Details zur Anwendung des Medikaments liefert und auch die Risiken und Empfehlungen zu deren Minimierung beschreibt. Informationen für Patienten sind in der Packungsbeilage in Laiensprache verfügbar. Die in diesen Dokumenten aufgeführten Maßnahmen werden als "routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung" bezeichnet. Die Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften SmPC) und die Packungsbeilage sind Bestandteil der Produktinformation des Medikaments (1). Die Produktinformationen zu Sirturo® sind als E- PAR-Produktinformation publiziert (2), (3).

Dieses Medikament hat keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.

In dieser derzeit bei der EMA verfügbaren Zusammenfassung ist die letzte Aktualisierung des RMP noch nicht berücksichtigt. Daher erfolgt ergänzend der Vollständigkeit und Übersichtlichkeit halber eine tabellarische Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen, wie in der aktuellen Version des European Union Risk Management Plans (EU-RMP (Stand: September 2014), Kapitel VI.1 Elements for Summary Tables in the EPAR) dargestellt. Weitere Informationen können dem RMP entnommen werden (3).

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen

Risiko	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
wichtige identifizierte Risiken:		
QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen), 4.8 (Nebenwirkungen) und 4.9 (Überdosierung) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine

Erhöhung der Transaminasen	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), 4.8 (Nebenwirkungen), 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine
wichtige potenzielle Risiken:		
Schwere Hepatotoxizität	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), 4.8 (Nebenwirkungen), 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine
Pankreatitis	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine
Myopathie	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.8 (Nebenwirkungen) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine
Myokardschädigungen	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine
Arzneimittelresistenzen	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine
Off-label Anwendung, einschließlich längerer Therapiedauer	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.1 (Anwendungsgebiete), 4.2 (Dosierung und Art	Keine

	der Anwendung), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	
Anwendungsfehler	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.1 (Anwendungsgebiete) und 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine
Fehlende Informationen		
Langzeitauswirkungen von Bedaquilin auf die Mortalität	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.1 (Anwendungsgebiete), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), 4.8 (Nebenwirkungen), 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine
Anwendung bei älteren Patienten	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine

Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine
Anwendung bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen), 4.8 (Nebenwirkungen) und 4.9 (Überdosierung) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine
Anwendung bei einer HIV Koinfektion	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine
Effekte auf die Fundusdrüsen	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation im Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit potenten Inhibitoren und anderen Arzneimittel-metabolisierenden Enzyme und Transporter	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) geeignete Informationen und Handlungsanweisungen bereitgestellt.	Keine

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

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

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung von Bedaquilin wurden der Fachinformation von Sirturo[®] entnommen (1). Zusätzliche Angaben entstammen der Zusammenfassung des RMP sowie dem EU-RMP für Bedaquilin (2, 3).

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International NV. *SIRTURO® 100 mg Tabletten Fachinformation. Stand: März 2018* 2018 [13.08.2018]. <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA). *Summary of the risk management plan (RMP) for Sirturo (bedaquiline).* EMA/16634/2014. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002614/WC500162201.pdf.
3. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) [SIRTURO (Bedaquiline)], Version 2.0, 2. September 2014.* 2014.