

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bedaquilin (Sirturo[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3A

Teil der Kombinationstherapie bei Jugendlichen ab zwölf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose

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

Stand: 13.02.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	88
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	89
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Durchschnittliches altersabhängiges Progressionsrisiko	14
Tabelle 3-2: Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2018.....	32
Tabelle 3-3: Inzidenz der Tuberkulose in Deutschland von 2009 bis 2018 (alle Altersklassen).....	34
Tabelle 3-4: Inzidenz der multiresistenten Tuberkulose in Deutschland von 2009 bis 2018 (alle Altersklassen).....	35
Tabelle 3-5: Inzidenz der MDR-TB bei jugendlichen Patienten zwischen zwölf und unter 18 Jahren im Jahr 2017.....	36
Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz der MDR-TB über alle Altersklassen von 2020 bis 2025	37
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-8: Übersicht zu den Berechnungsschritten zur Ableitung der Zielpopulation.....	38
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	57
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	58
Tabelle 3-18: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Bedaquilin.....	59
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosierung von SIRTURO	63
Tabelle 3-20: Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	76
Tabelle 3-21: Risikominimierende Maßnahmen / Zusammenfassung.....	76
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	89

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Übersicht über die verschiedenen Resistenzniveaus der Tuberkulose	18
Abbildung 3-2: Behandlungsansatz bei einer wahrscheinlichen oder möglichen MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen.....	22
Abbildung 3-3: WHO-Gruppierung der Arzneimittel für Langzeitregime in der MDR-TB-Therapie.....	24
Abbildung 3-4: Melde- und Übermittlungsweg gemäß IfSG.....	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ARV	Antiretroviral
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (engl. <i>Area Under the Curve</i>)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BR	Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>)
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CPK	Kreatinphosphokinase
CrCl	Kreatinin-Clearance
CT	Computertomogramm
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDD	Defined Daily Dose
d. h.	das heißt
DOT	Direkt überwachte Medikamentengabe (engl. <i>Directly Observed Therapy</i>)
DST	Drug Susceptibility Test
DS-TB	Arzneimittelsensitive Tuberkulose (engl. <i>Drug Sensitive Tuberculosis</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMB	Ethambutol
EPAR	European Public Assessment Report

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
EURD	<i>European Reference Date</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GIDEON	<i>Global Infectious Disease and Epidemiology Online Network</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IGRA	Interferon-Gamma-Release-Assay
IDMC	<i>Independent Data Monitoring Committee</i>
INH	Isoniazid
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LTBI	Latente tuberkulöse Infektion
M2	<i>N-Monodesmethyl-Metabolit</i>
MDR-TB	Multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>)
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
ms	Millisekunde
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
prä-XDR-TB	Prä-extensiv resistente Tuberkulose (engl. <i>Pre-Extensively Drug Resistant Tuberculosis</i>)
PZA	Pyrazinamid
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit

Abkürzung	Bedeutung
QTcF	Frequenzkorrigierte QT-Zeit mittels Fridericia-Methode
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Rifampicin
RMP	Risikomanagement-Plan
RR-TB	Rifampicin resistente Tuberkulose (engl. <i>Rifampicin Resistant Tuberculosis</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SM	Streptomycin
TB	Tuberkulose
THT	Tuberkulin-Hauttest
u. a.	unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
ULN	Oberer Normalwert (engl. <i>Upper Limit of Normal</i>)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i>)
XDR-TB	Extensiv-resistente Tuberkulose (engl. <i>Extensively Drug Resistant Tuberculosis</i>)
z. B.	zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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. Gemäß § 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Nicht zutreffend.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. European Medicines Agency (EMA). *Public summary of opinion on orphan designation.* EMA/COMP/247350/2005 Rev. 4 2014 [27.08.2019]. 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, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 19. September 2019, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 13.01.2020 B5, in Kraft getreten am 14. Januar 2020 2020* [11.02.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2021/VerfO_2019-09-19_iK-2020-01-14.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 [11.02.2020]. <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.

Einführung

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). *Mycobacterium tuberculosis* wird durch feinste erregerrhaltige Tröpfchen (Aerosole) von Mensch zu Mensch übertragen und mit der Atemluft in die Lunge aufgenommen. Andere Infektionswege sind äußerst selten (2).

Die TB ist weltweit die häufigste zum Tode führende bakterielle Erkrankung. Sie zählt mit jährlich ca. 1,5 Mio. Todesfällen zu den zehn häufigsten Todesursachen und steht damit in der Statistik noch vor dem humanen Immundefizienzvirus (HIV)/*Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS). Laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (engl. *World Health Organization*, WHO) erkrankten im Jahr 2018 rund 10,0 Mio. (Spanne 9,0 Mio. bis 11,1 Mio.) Menschen an einer TB, davon geschätzt rund 484.000 Menschen (Spanne 417.000 bis 556.000) an einer multiresistenten TB (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*, MDR-TB bzw. MDR/RR-TB), bei der unter anderem die beiden wichtigsten TB-Medikamente Isoniazid und Rifampicin nicht mehr wirken. Es wird von rund 214.000 Todesfällen (Spanne 133.000 bis 295.000) im Jahr 2018 aufgrund einer MDR/RR-TB ausgegangen (3).

Die WHO berichtet, dass weltweit im Jahr 2018 rund 1,2 Mio. Kinder (Spanne 987.000 bis 1.250.000) im Alter von null bis 14 Jahren an einer TB erkrankten und circa 205.000 Kinder im Alter von null bis 14 Jahren verstarben (3). Wissenschaftliche Untersuchungen schätzen, dass es weltweit jedes Jahr zu circa 25.000 bis 33.000 Neuerkrankungen in dieser Population kommt (4, 5).

Die Diagnostik der TB bei Kindern ist nicht nur aufgrund der zumeist paucibazillären Erkrankungsform eine große Herausforderung. Das klinische Bild stellt sich in den unterschiedlichen Altersgruppen sehr heterogen dar und die zum Teil unspezifischen Symptome der TB-Erkrankung führen zu einer vermutlich hohen Dunkelziffer nicht diagnostizierter und nicht gemeldeter Fälle (6). Schätzungen zufolge werden weniger als 10 % der Kinder unter 15 Jahren mit einer MDR-TB diagnostiziert und einer Behandlung zugeführt (7). Problematisch ist, dass die MDR-TB bei Kindern bislang nicht gut wissenschaftlich

untersucht ist (8). In den wenigen klinischen Studien sind Kinder unterschiedlicher Altersgruppen oftmals als gemeinsame Gruppe erfasst, obwohl bereits Säuglinge und Kleinkinder erhebliche Unterschiede hinsichtlich ihrer Symptome, der diagnostischen Möglichkeiten und der Behandlung aufweisen (9).

Übertragung und klinische Manifestationsformen

Übertragung

Die Übertragung der Erreger erfolgt hauptsächlich aerogen, also über die Luft, von einer erkrankten Person auf eine gesunde Kontaktperson. 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 erregerhaltige Aerosole an die Umgebungsluft abgegeben und von anderen Menschen eingeatmet werden. Dabei stecken Erwachsene Kinder ungleich häufiger an als umgekehrt, da bei Kindern die Tuberkulose meistens paucibazillär ist und sich Aerosole auf dem Luftweg immer nach unten bewegen und so zwangsläufig die „Atemhöhe“ der Kinder erreichen (2).

Primärinfektion der pulmonalen Tuberkulose

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

Primäre pulmonale Tuberkulose

Sofern sich im Anschluss an die Primärinfektion eine Progression zu einer TB-Erkrankung entwickelt, wird von einer primären pulmonalen TB gesprochen. Weltweit zeigen Säuglinge und Kleinkinder das höchste Progressionsrisiko nach einer Primärinfektion (siehe unten). Es wird zwischen der „primären pulmonalen TB“ und der „komplizierten primären pulmonalen TB“ differenziert:

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

Bei der komplizierten primären pulmonalen TB kommt es zu Komplikationen wie Kompression der Trachea oder Bronchien, Lymphknoteneinbruch, Kavernen, Ergussbildung oder Atelektasen (Belüftungsdefizite der Lunge oder von Teilabschnitten der Lunge). Es kann u. a. zur Ausbreitung der Infektion auf komplette Lungenabschnitte im Sinne einer Pneumonie (Lungenentzündung) kommen, wobei dann die typischen klinischen Symptome in Form von Husten, Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß und Appetitlosigkeit beobachtet werden können. Hier kann es bei Einschmelzung der nekrotischen Areale zur Kavernenbildung kommen (10).

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 jedoch das Gleichgewicht zwischen immunologischer Kontrolle und bakterieller Aktivität, das sogenannte „immunologische Äquilibrium“, zu Ungunsten der Immunität, kann sich aus der LTBI eine Tuberkulose entwickeln. Die LTBI ist durch ein positives Ergebnis eines immunologischen Tests (*Interferon-Gamma-Release-Assay* [IGRA] und/oder Tuberkulin-Hauttest [THT]) mit gleichzeitigem Ausschluss einer TB definiert (10).

Endogene Reaktivierung (ehemals postprimäre pulmonale Tuberkulose)

Viele Jahre bis zu mehreren Jahrzehnten nach der primären Infektion kann es zu einer endogenen Reaktivierung von *M. tuberculosis*-Bakterien kommen. 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. Eine Reaktivierung kann nicht nur in der Lunge, sondern aufgrund der frühen Streuung der Erreger im Rahmen der Primärinfektion in nahezu jedem Organ stattfinden (11).

Die endogene Reaktivierung tritt vor allem bei älteren Kindern und Jugendlichen auf und entspricht klinisch sowie radiologisch der pulmonalen TB der Erwachsenen. Es treten die Symptome der adulten Form der TB auf (Gewichtsabnahme, Husten, persistierendes Fieber, Nachtschweiß, Appetitlosigkeit). Häufig kommt es zu verkäsenden Pneumonien und/oder Kavernen. Diese Form der TB führt unbehandelt zu einer Destruktion des Lungengewebes (10).

Im Kinder- und Jugendalter können wie bei Erwachsenen auch extrapulmonale Tuberkulosen mit oder ohne pulmonale Manifestation auftreten. Da diese Manifestationsformen nicht Gegenstand des Anwendungsgebietes von Bedaquilin sind, werden diese im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Risiko der Krankheitsprogression nach Altersgruppen

Das Risiko einer Krankheitsprogression variiert erheblich zwischen den verschiedenen Altersgruppen und ist wesentlich durch den Entwicklungsstand des Immunsystems beeinflusst (12). Maßgeblich für den Immunstatus ist die Kompetenz der zellvermittelten Immunität, d. h. wie intensiv das eigene Immunsystem auf die Keime reagieren kann. Als ursächlich hierfür werden in der Literatur u. a. die hormonellen Veränderungen im Kindes- und Jugendalter beschrieben (13). Dies erklärt die erheblichen altersabhängigen Unterschiede der Krankheitsprogression und Ausprägung des klinischen Bildes bei Kindern und Jugendlichen. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick zu dem altersabhängigen Progressionsrisiko hinsichtlich der Entwicklung einer pulmonalen TB nach einer unbehandelten Primärinfektion:

Tabelle 3-1: Durchschnittliches altersabhängiges Progressionsrisiko

Alter bei Primärinfektion	Erkrankungsrisiko (pulmonale TB) nach Primärinfektion in %
< 1 Jahr	30 – 40 %
1 – 2 Jahre	10 – 20 %
2 – 5 Jahre	5 %
5 – 10 Jahre	2 %
> 10 Jahre	10 – 20 %
Quelle: in Anlehnung an (12)	

Nach Säuglingen, die aufgrund ihres unreifen Immunsystems ein stark erhöhtes Progressionsrisiko von 30 bis 40 % haben, ist auch die Altersgruppe der über Zehnjährigen besonders gefährdet. Hier liegt das Erkrankungsrisiko für eine pulmonale TB in Folge einer Primärinfektion bei 10 bis 20 % (zum Vergleich: bei den Erwachsenen zeigt sich nur bei 5 bis 10 % der infizierten Personen im Anschluss an die primäre Infektion eine Progression zu einer Primärtuberkulose) (14). Es wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Erkrankungsfälle in dieser Altersgruppe nicht auf eine unmittelbare Progression nach Primärinfektion, sondern auf die endogene Reaktivierung einer länger zurückliegenden Infektion zurückzuführen ist (6).

Bei den über Zehnjährigen tritt die adulte Form der TB am häufigsten auf, deren Prognose unbehandelt äußerst schlecht ist: In einer Meta-Analyse, die mehrere Studien aus der prä-Chemotherapie-Ära ausgewertet hat, lag die Mortalität bei 50 bis 60 % innerhalb von fünf bis zehn Jahren (12).

Klinisches Bild in den verschiedenen Altersgruppen

Nicht nur das Risiko einer Krankheitsprogression, sondern auch das klinische Bild der TB weist erhebliche altersabhängige Unterschiede auf. Während die TB-Erkrankung im Kindesalter oft mit einer geringen Bakterienlast (paucibazillär), wenig Symptomen und mit unspezifischen Zeichen einhergeht, gleicht sich das Krankheitsbild dem der Erwachsenen mit zunehmendem Alter der Patienten immer mehr an (15). Im Folgenden werden die häufigsten Symptome und besonderen Merkmale in den jeweiligen Altersgruppen, wie sie die deutsche S2k-Leitlinie (10) definiert, kurz skizziert:

Merkmale der TB bei Neugeborenen

Dieses Krankheitsbild ist selten und tritt bei einer perinatalen Infektion und anschließender Erkrankung des Neugeborenen auf. Der Verlauf ist häufig disseminiert und weist ein teilweise septisches Krankheitsbild auf. Es ist mit einer hohen Letalität assoziiert (10).

Merkmale der TB bei Säuglingen und Kleinkindern (Alter: > 4 Wochen bis 5 Jahre)

In dieser Altersgruppe ist charakteristisch, dass die typischen TB-Symptome auch im fortgeschrittenen Krankheitsstadium häufig fehlen. Die Kinder fallen vornehmlich mit einer Gedeihstörung auf. Das Röntgen-Thoraxbild ist ebenfalls oftmals uncharakteristisch, zudem gelingt ein Erregernachweis nur selten. Dies macht deutlich, dass die Diagnosestellung in dieser Altersgruppe deutlich erschwert ist. Hinzu kommt, dass auch die Krankheitsverläufe sehr heterogen sein können: sowohl ein akuter Krankheitsbeginn mit stark beschleunigtem Verlauf und Sepsis-ähnlichem Bild als auch ein schleichender Verlauf mit unspezifischen Krankheitszeichen sind möglich. Bei Säuglingen und Kleinkindern treten signifikant häufiger Miliar-TB, TB-Meningitis und extrapulmonale Komplikationen auf (10).

Merkmale der TB bei Vorschul- und Schulkindern (Alter: 5 Jahre bis < 15 Jahre)

Auch diese Altersgruppe weist einen relativ hohen Anteil an asymptomatischen Verlaufsformen auf. Klinische Symptome, die auf eine TB hinweisen können, sind Husten über mehr als zwei Wochen, Gedeihstörung, anhaltendes Fieber unklarer Ursache sowie anhaltende Aufmerksamkeitsstörungen. Auch wenn keine Symptome vorhanden sind, kann eine TB keinesfalls ausgeschlossen werden. Die Manifestationsformen der pulmonalen TB variieren von einer Hiluslymphknoten-Tuberkulose bis hin zur adulten Form mit Kavernenbildung (10). Bei dieser Form ist oftmals auch die Bakteriendichte höher (16). Die kavernenösen Veränderungen sind bei Kindern unter zehn Jahren allerdings selten (15).

Merkmale der TB bei Jugendlichen (Alter: ab 15 Jahre)

Bei den Jugendlichen findet sich eine Krankheitsausprägung, die der pulmonalen Tuberkulose der Erwachsenen sehr ähnelt und in der Literatur als „*Adult-type disease*“ beschrieben wird. Gekennzeichnet ist diese durch eine Manifestation der TB-Symptomatik wie bei der des Erwachsenenalters. Hinsichtlich der klinischen Symptomatik können chronischer Husten über eine Dauer von mehr als zwei Wochen, Gewichtsverlust und anhaltendes Fieber auftreten. Im Röntgen-Thoraxbild können sich Kavernen und häufig einseitige Pleuraergüsse zeigen. Wie bei den erwachsenen Patienten kann es zu Hämoptysen (Aushusten von bluthaltigem Sekret) kommen. In Zusammenhang mit einer Rippen- oder Brustfellentzündung können des Weiteren Thoraxschmerzen auftreten (10).

Anzumerken ist, dass es keine einheitliche und eindeutige Abgrenzung bestimmter Altersgruppen gibt, die Übergänge zwischen den Altersgruppen fließend sind und bezüglich der klinischen Symptomausprägung nur eine Orientierung geben können. Insbesondere die Einordnung von „Schulkindern“ und „Jugendlichen“ in Altersgruppen ist nicht eindeutig definiert. So spricht beispielsweise die WHO bereits bei Personen ab einem Alter von zehn Jahren als „Jugendliche“ (17). Speziell im Kontext der MDR-TB gibt auch der *Sentinel Field Guide* an, dass Jugendliche ab zehn Jahren wie erwachsene Patienten in Hinblick auf Diagnostik und Medikation behandelt werden können (18).

Bei der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Altersgruppe der Zwölf- bis unter 18-Jährigen bleibt festzuhalten, dass das klinische Bild der an MDR-TB erkrankten Jugendlichen mit dem der erwachsenen Population äußerst vergleichbar ist. Die klinische Ausprägung der Symptome des Jugendlichen nähert sich dem der Erwachsenen mit zunehmendem Alter der Patienten immer weiter an.

Diagnostik der MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen

Bei erwachsenen Patienten gilt der kulturelle Nachweis als „Goldstandard“ des Erregernachweises und die TB gilt als bestätigt, wenn TB-Bakterien in einer Kultur wachsen und ein molekularbiologischer Nachweis aus demselben Material erbracht wurde (19). Wie bereits ausgeführt, tritt die TB insbesondere bei jüngeren Kindern oftmals als paucibazilläre Form auf, so dass bis zu 50 % aller Kinder mit einer klinisch diagnostizierten TB sowohl in der Kultur als auch in der Mikroskopie keinen Erregernachweis zeigen. Dies macht die mikrobiologische Bestätigung der MDR-TB oftmals nicht möglich (8). Daher bleibt nur, eine TB-Diagnose in dieser speziellen Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen auch ohne Erregernachweis und ausschließlich auf Basis anamnestischer Hinweise und klinischer Untersuchungen zu stellen (18).

Eine behandlungsbedürftige TB im Kindesalter wird gemäß deutscher S2k-Leitlinie, die für alle Säuglinge ab Geburt sowie Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 17 Jahren gilt, durch die folgenden Kriterien definiert:

- a. **Mikrobiologischer oder molekularbiologischer Nachweis** von Bakterien des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes
- b. **Infektionsrelevanter Kontakt zu infektiöser TB (Indexfall)**, d. h. Exposition gegenüber einer infektiösen TB, bei der aufgrund von Dauer und Intensität des Kontaktes von einer möglichen Infektion ausgegangen werden muss
- c. **Positiver THT bzw. IGRA** als Nachweis einer tuberkulösen Infektion
- d. **Bildgebende Diagnostik und/oder klinische Symptomatik und/oder Verlauf** sind hinweisend auf eine TB.

Um eine TB-Diagnose zu sichern, wird stets der Erregernachweis angestrebt. Eine TB-Diagnose kann angenommen werden, wenn Kombinationen von

- (b), (c) und (d) oder
- (c) und (d) vorliegen.

Ein infektionsrelevanter Kontakt (b) zusammen mit einem positiven immunologischen Test (c) belegt hingegen „nur“ eine Infektion. In diesem Fall bedarf es weiterer Untersuchungen zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer TB (10).

Auch der *Sentinel Field Guide* für die Diagnose und Behandlung der MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen gibt an, dass eine MDR-TB entweder bestätigt (klinische Symptomatik in Kombination mit einem Erregernachweis) oder klinisch diagnostiziert sein kann, wobei es sich bei letzterem Fall wiederum um eine „wahrscheinliche TB“ oder eine „mögliche TB“ handeln kann. Folgende Definitionen werden ausgeführt:

- a. **Bestätigte MDR-TB:** Multiresistente Erreger können bei dem Kind isoliert werden.
- b. **Wahrscheinliche MDR-TB:** Symptome/klinische Anzeichen und/oder das radiologische Bild entsprechen einer TB-Erkrankung bei einem Kind, das Kontakt zu einem erwachsenen infektiösen MDR-TB-Patienten hatte.
- c. **Mögliche MDR-TB:** Das Kind zeigt keine Verbesserung nach zwei bis drei Monaten Behandlung mit Medikamenten der Standardtherapie (wobei die Behandlungs-Adhärenz bestätigt ist und mögliche alternative Diagnosen ausgeschlossen werden können) oder enger Kontakt zu einem Patienten, der an einer TB verstorben ist, bei dem die TB-Behandlung versagt hat oder der zum wiederholten Mal aufgrund seiner TB-Erkrankung behandelt werden muss (18).

In der Anamnese sollte bei Kindern und Jugendlichen insbesondere auf die folgenden Risikofaktoren für eine TB geachtet werden:

- a. Kontakt zu TB-Patienten oder Personen mit hohem TB-Risiko
- b. Herkunft des Kindes oder eines Familienmitgliedes aus einem Land mit hoher TB-Prävalenz oder Aufenthalt in einem solchen Land
- c. Immundefekt, angeboren oder erworben (z. B. durch eine HIV-Infektion) oder eine immunsuppressive Therapie (18)

Neben der klinischen Diagnostik und des anzustrebenden Erregernachweises ist bei einem Verdacht auf eine pulmonale TB ein Röntgen-Thoraxbild als Diagnostik der ersten Wahl anzusehen. Es ist allerdings zu beachten, dass die Sensitivität und Spezifität des Röntgenbildes im Kindesalter eingeschränkt sind, ein Computertomogramm (CT) kann hier aussagekräftiger sein. Mit zunehmendem Alter der Kinder zeigen sich jedoch die typischen Veränderungen des Erwachsenenalters in der Bildgebung (18).

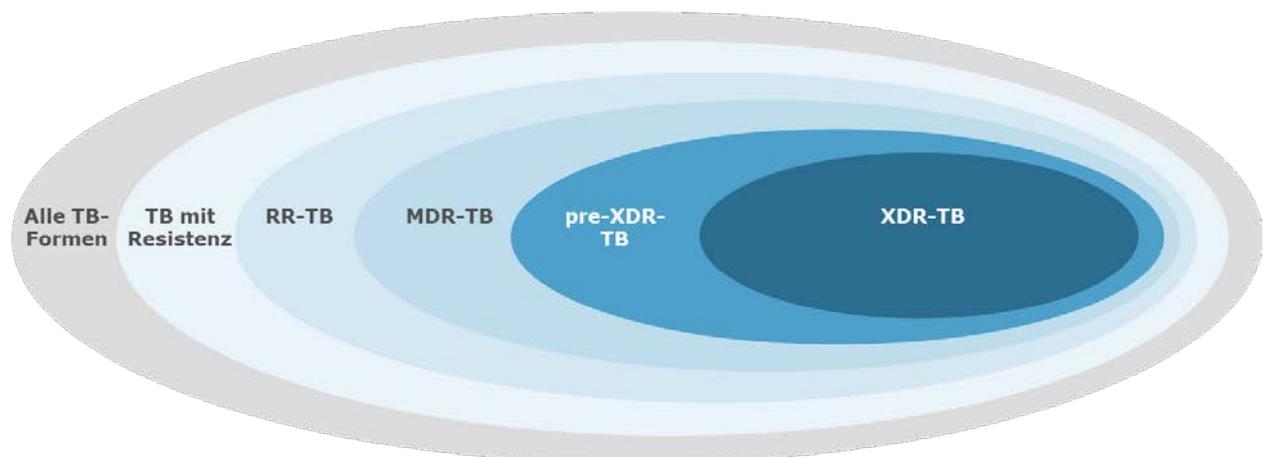
Resistenzbildung

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. Seitens der WHO wird diese Entwicklung als öffentliche Gesundheitskrise und globales gesundheitliches Sicherheitsrisiko eingeschätzt (20).

Klassifizierung der Tuberkulose-Resistenzen

Entsprechend der Empfindlichkeit der nachgewiesenen *M. tuberculosis*-Bakterien 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 (Rifampicin [RMP], Isoniazid [INH], Pyrazinamid [PZA] und Ethambutol [EMB]).

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



MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*); pre-XDR-TB: prä-extensiv resistente Tuberkulose (engl. *Pre-Extensively Drug Resistant Tuberculosis*); RR-TB: Rifampicin resistente Tuberkulose Rifampicin resistente Tuberkulose (engl. *Rifampicin Resistant Tuberculosis*); TB: Tuberkulose; XDR-TB: extensiv-resistente Tuberkulose (engl. *Extensively Drug Resistant Tuberculosis*)

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

Quelle: modifiziert nach (21)

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

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

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

- Bei der **Rifampicin resistenten Tuberkulose** (engl. *Rifampicin Resistant Tuberculosis*, **RR-TB**) liegt *de facto* eine Monoresistenz gegenüber dem wirksamsten Antituberkulotikum Rifampicin vor. Eine RR-TB wird hinsichtlich des Behandlungskonzeptes mit einer MDR-TB gleichgesetzt (10).
- Bei einer **multiresistenten Tuberkulose** (engl. *Multi Drug Resistant Tuberculosis*, **MDR-TB**) liegt eine gleichzeitige Resistenz der Erreger gegenüber mindestens Rifampicin und Isoniazid vor. In der Literatur werden MDR- und RR-TB mittlerweile zumeist gemeinsam ausgewiesen, so dass von einer MDR/RR-TB die Rede ist.
- Die **prä-extensiv resistente Tuberkulose** (engl. *Pre-Extensively Drug Resistant Tuberculosis*, **prä-XDR-TB**) bezeichnet eine MDR-TB 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-TB plus eine Resistenz gegenüber mindestens einem Fluorchinolon und einem der injizierbaren Medikamente Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin vor (19).

Die prä-XDR- und XDR-TB sind als schwere Formen der MDR-TB anzusehen (22). Die XDR-TB ist die schwerste Form der MDR-TB und ist aufgrund der stark eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten mit einer hohen Mortalität verbunden. Mittlerweile wurden Einzelfälle u. a. in Indien bekannt, bei denen die Erreger gegen praktisch alle Antituberkulotika resistent sind (23).

Resistenzentstehung

Weitere Ausführungen zur Resistenzentstehung sind dem Bedaquilin-Dossier in der Indikation MDR-TB bei Erwachsenen zu entnehmen (G-BA Vorgangsnummer 2019-01-15-D-433) (24).

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. Grundsätzlich können Antibiotika-Resistenzen auch bei erkrankten Kindern und Jugendlichen mit hoher Keimdichte durch Spontanmutation entstehen. Wie bei den Erwachsenen ist hierfür vor allem eine inadäquate oder unterdosierte Therapie ursächlich. Aufgrund der meist paucibazillären Erkrankung ist eine Resistenzentwicklung unter Therapie bei Kindern allerdings sehr selten.

Wesentlich häufiger werden Kinder mit bereits resistenten Erregern von erwachsenen Kontaktpersonen infiziert (10). So gleichen die bei Kindern gefundenen Resistenzmuster häufig denen, die bei Erwachsenen in derselben Population aufgetreten sind (25).

Charakterisierung der Zielpopulation

Bedaquilin ist als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie indiziert zur Behandlung der pulmonalen MDR-TB bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab zwölf Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg, wenn aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit kein anderes wirksames Behandlungsregime zusammengestellt werden kann. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation sind Jugendliche im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler MDR-TB.

Gemäß Fachinformation darf Bedaquilin in dieser Zielpopulation dem Behandlungsregime auch dann hinzugefügt werden, wenn nach sorgfältiger Anamnese und Diagnostik davon ausgegangen werden kann, dass nur eine wahrscheinliche MDR-TB vorliegt, der explizite Erregernachweis also nicht gegeben ist.

Vor dem Hintergrund der stark eingeschränkten Verfügbarkeit von Therapiealternativen bei Jugendlichen mit pulmonaler MDR-TB ist davon auszugehen, dass Bedaquilin bei der Mehrheit der betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet zum Einsatz kommen wird. Dafür spricht ebenfalls die neue WHO-Leitlinie, wonach Bedaquilin nach Möglichkeit regelhafter Bestandteil bei MDR-TB-Regimen sein soll (19, 26).

Somit wird die Zielpopulation von Bedaquilin für die vorliegende Nutzenbewertung mit der Population jugendlicher Patienten ab zwölf Jahren bis unter 18 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit einer pulmonalen MDR-TB gleichgesetzt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Ungeachtet der vorliegenden Resistenzsituation sowie der Ausprägung der TB, definiert die WHO folgende Therapieziele für Kinder und Jugendliche, welche weitestgehend deckungsgleich sind mit denen der Erwachsenen:

- Heilung des Patienten
- Verhinderung des Todes als Folge der TB-Erkrankung sowie Spätfolgen bzw. Komplikationen
- Vermeidung von Rückfällen

- Vermeidung der Entwicklung sowie Übertragung resistenter Tuberkuloseerreger
- Reduktion der TB-Übertragung
- Erreichen der genannten Therapieziele mit Fokus auf minimaler Medikamententoxizität für das betroffene Kind bzw. Jugendlichen (27).

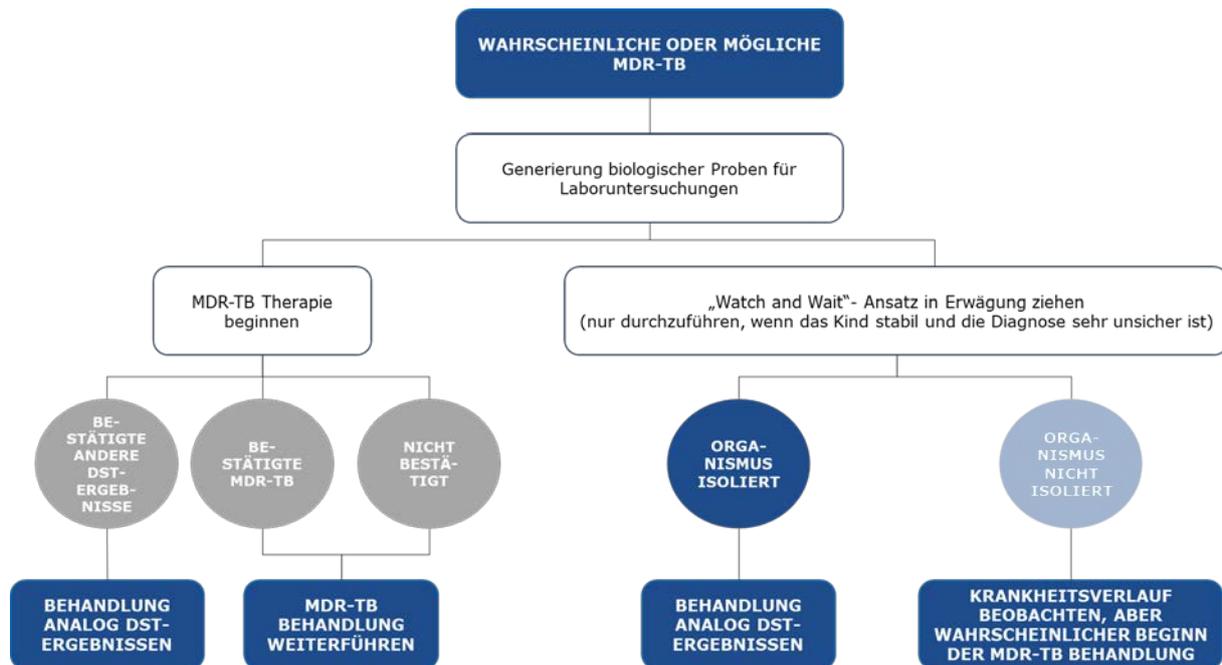
Auch wenn fehlende Evidenz im Bereich der TB-Behandlung im Kindes- und Jugendalter nach wie vor ein großes Problem darstellt, gewinnt die Erkrankung dieser vulnerablen Patientenpopulation als öffentliches Gesundheitsproblem und globales gesundheitliches Sicherheitsrisiko immer mehr an Bedeutung (27). Nur wenn die TB im Kindes- und Jugendalter frühzeitig diagnostiziert und durch individualisierte Therapieregime behandelt wird, können Tod, Rückfälle, Übertragung sowie die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen nachhaltig verhindert werden.

Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten bei der multiresistenten Tuberkulose

Behandelt wird die pulmonale TB bei Kindern und Jugendlichen in Form einer Kombinationstherapie unter Berücksichtigung möglicher oder gesicherter Resistenzen. Ziel der antituberkulotischen Therapie ist die Vernichtung möglichst aller TB-Erreger in kurzer Zeit bei gleichzeitiger Vermeidung einer (weiteren) Resistenzentwicklung. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Bakterien bei einer aktiven TB in unterschiedlichen Generationszyklen, metabolischen Zuständen und Mikroumgebungen befinden. Entsprechend ist ihre Empfindlichkeit für Antituberkulotika unterschiedlich (28). Dies begründet die Gabe einer Kombination aus mehreren Antituberkulotika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Grundsätzlich gilt, dass ein Erregernachweis mit Resistenzprüfung immer angestrebt werden soll. Sollte es bei Kindern und Jugendlichen nicht möglich sein, Erreger unmittelbar vom Patienten zu gewinnen, sollte die Resistenzsituation der Indexperson als Grundlage für die Therapieentscheidung herangezogen werden. Für den Fall, dass weder ein Erregernachweis durch den Patienten erbracht werden kann noch das Resistogramm der infizierten Kontaktperson vorliegt, muss die Behandlung auf Basis epidemiologischer Daten getroffen und ggf. die sogenannte kalkulierte Therapie einer resistenten TB begonnen werden. Das bedeutet, dass eine antituberkulotische Kombinationstherapie auch bei einem rein klinischen TB-Verdacht begonnen und fortgesetzt wird, solange die Diagnose keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann und mögliche Differentialdiagnosen berücksichtigt sind (10).

Therapie der multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB)

Die Behandlung einer MDR-TB wird im Kindes- und Jugendalter auch dann begonnen, wenn (noch) kein Erregernachweis, sondern nur eine wahrscheinliche oder mögliche MDR-TB-Erkrankung vorliegt (siehe oben). Das systematische Vorgehen ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.



DST: Drug Susceptibility Test; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*)

Abbildung 3-2: Behandlungsansatz bei einer wahrscheinlichen oder möglichen MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen

Quelle: in Anlehnung an (18)

Aufgrund der bei einer MDR-TB vorliegenden Resistenzsituation ist das bei Kindern mit einer unkomplizierten DS-TB zum Einsatz kommende Standardbehandlungsregime, bestehend aus einer zweimonatigen Dreifach- (INH, RMP, PZA) und einer viermonatigen Zweifachtherapie (INH, RMP), zur Behandlung der MDR-TB nicht geeignet. Daher kommen hier die sogenannten „Medikamente der Nicht-Standardtherapie“ (früher auch als „Zweitrangmedikamente“ bezeichnet) zum Einsatz. (10)

Die deutsche S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter orientiert sich bei ihren Therapieempfehlungen zur Behandlung der MDR-TB an den WHO-Leitlinien sowie dem *Sentinel Field Guide*. Demnach kommen die gleichen Medikamente wie bei erwachsenen Patienten mit MDR-TB zum Einsatz (10), in Abhängigkeit von Alter und Körpergewicht werden jedoch teilweise Anpassungen in den Dosierungen vorgenommen.

Problematisch hierbei ist allerdings, dass viele der eingesetzten Medikamente keine Zulassung für Kinder und Jugendliche haben und keine kinderfreundliche Formulierung aufweisen. Demzufolge müssen in der Praxis häufig für erwachsene Patienten hergestellte Medikamente (bspw. Tabletten) geteilt werden. Dies ist meist die einzige Möglichkeit, um eine Überdosierung bei Kindern zu vermeiden, auch wenn hierdurch die Maßstäbe der „*Good Clinical Practice*“ und „*Good Pharmacy Practice*“ verletzt werden. Somit können sowohl die

Dosierung als auch die Zubereitung und anschließende Verabreichung im Versorgungskontext sehr aufwendig sein (18).

Die deutsche Leitlinie für Kinder und Jugendliche sieht bei einer MDR-TB den Beginn einer Kombinationstherapie bestehend aus fünf wahrscheinlich wirksamen Medikamenten vor. Da sich die Therapieempfehlungen der MDR-TB im Kindes- und Jugendalter an nur wenigen Studien und Empfehlungen orientieren, sollte die Behandlung stets in oder zumindest in enger Absprache mit spezialisierten pädiatrischen TB-Zentren erfolgen. Sollten ein Resistogramm sowie Sputumproben vorliegen, gilt als Therapieprinzip das „*rule-in*“-Kriterium, was bedeutet, dass die Therapie auf Basis der molekularbiologisch identifizierten Resistenzen begonnen werden sollte, welche im weiteren Therapieverlauf mit den Kulturergebnissen abgeglichen werden müssen. In diesem Fall wird die Behandlung schrittweise in Abhängigkeit der jeweiligen Resistenzsituation zusammengestellt. (10)

Sollte ausschließlich das Resistogramm des Indexfalls vorliegen (nicht aber des betroffenen Kindes oder Jugendlichen), wird die Auswahl der Antituberkulotika anhand dessen nach dem gleichen Prinzip getroffen (10). Ebenso wird die Therapiedauer in der Literatur nicht eindeutig definiert und ist abhängig von der jeweiligen individuellen Resistenzsituation sowie dem klinischen Therapieansprechen des Patienten. Meist wird zur Behandlung der MDR-TB auch bei Kindern und Jugendlichen eine Therapiedauer von 18 bis 20 Monaten empfohlen (26, 29).

Zu beachten ist, dass die Gruppierung im Sinne der Wertigkeit der Antibiotika für die Behandlung der multiresistenten Tuberkulose sowohl in der S2k-Leitlinie für Kinder und Jugendliche als auch in der S2k-Leitlinie für Erwachsene aus dem Jahr 2017 nicht mehr aktuell sind. Anfang 2019 sind in den „*WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*“ erhebliche Änderungen bezüglich der Therapieempfehlung bei der MDR-TB publiziert worden. Im Wesentlichen wurde die Rangfolge der Antituberkulotika aktualisiert, wie in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

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

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.

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.

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.

⁴ Die Evidenz zu einem gemeinsamen Einsatz von Bedaquilin und Delamanid war für eine Überprüfung unzureichend.

⁵ Pyrazinamid wird nur als effektiver Wirkstoff gezählt sofern die Ergebnisse der Sensitivitätstestung eine Empfindlichkeit des Erregers bestätigen.

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.

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).

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

Quelle: in Anlehnung an (26)

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 etablieren. 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. Das Antibiotikum Amikacin wird nur noch eingeschränkt empfohlen. Zudem werden die injizierbaren Medikamente Kanamycin und Capreomycin wegen ihres erhöhten Risikos von Therapieversagen und Rückfall nicht mehr für eine Therapie empfohlen (26).

Die Autoren der S2k-Leitlinie zur Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenenalter haben die neuen WHO-Empfehlungen im März 2019 bereits umfassend kommentiert. Demnach behält die Leitlinie grundsätzlich ihre Gültigkeit, allerdings ergeben sich in Hinblick auf die Behandlung der MDR/RR-TB folgende Ergänzungen:

1. Einleitung einer 5-fach-Therapie bestehend aus Bedaquilin, Linezolid, Levo- oder Moxifloxacin, Clofazimin und Terizidon nach molekularbiologischem Nachweis einer Rifampicin-Resistenz und fehlendem Nachweis von Fluorchinolon-Resistenzen (gyrA Gen Position 90, 91 und 94 Wildtyp).
2. Im Fall eines molekularbiologischen Nachweises einer Fluorchinolon-Resistenz: Implantation eines intravenösen Portsystems und initiale Therapie mit Bedaquilin, Linezolid, Clofazimin, Terizidon, Amikacin oder Meropenem/Amoxicillin-Clavulansäure.
3. Gegebenenfalls Anpassung der Therapie nach Verfügbarkeit der umfassenden genotypischen und später phänotypischen Resistenztestung mit dem Ziel, mindestens fünf wirksame Substanzen initial zu verabreichen. Die Wahl zusätzlicher Medikamente erfolgt in Abhängigkeit der Ergebnisse der Resistenztestung: Pyrazinamid, Protionamid, Delamanid, PAS, Ethambutol, Carbapenem, Amikacin.

Da sich die Therapie der Jugendlichen im Wesentlichen an den Standards der Erwachsenen orientiert, ist davon auszugehen, dass diese Neuerungen ebenfalls auf diese Population angewendet werden können.

Bereits im Dezember 2019 wurde die nächste *Rapid Communication* der WHO veröffentlicht, in welcher die neuen Leitlinien für das Jahr 2020 vorgestellt wurden. Hier wird im Wesentlichen auf Kurzzeit-Regime abgestellt, die zukünftig bei geeigneten Patienten auch als gänzlich orale Regime verabreicht werden sollen, wobei Bedaquilin das Injectable ersetzt. (30) Da die Kurzzeit-Regime für Deutschland aktuell nicht empfohlen werden (31), bleibt abzuwarten, welchen Stellenwert diese im deutschen Versorgungskontext zugesprochen bekommen und in welchem Umfang sie in den deutschen Leitlinien fixiert werden.

Der Vollständigkeit halber ist zu erwähnen, dass die meisten der in den Leitlinien aufgeführten und von der WHO priorisierten Medikamente der Nicht-Standardtherapie keine Zulassung im Anwendungsgebiet und/oder der hier dargestellten Altersgruppe haben. 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

klinisch erprobte und zugelassene Wirkstoffe für Kinder und Jugendliche mit MDR-TB benötigt werden. Hinzu kommt, dass diese Altersgruppe in bisherigen Studien oft unberücksichtigt blieb, wodurch der Zugang zu neuen Wirkstoffen mit geringeren Nebenwirkungsprofilen zusätzlich erschwert wird (32).

Versorgungsaspekte bei der multiresistenten Tuberkulose in Deutschland

Gemäß deutscher Leitlinie muss die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf oder bestätigter infektiöser Lungentuberkulose in einer qualifizierten stationären medizinischen Einrichtung, beispielsweise einem Krankenhaus, erfolgen. Viele, insbesondere jüngere Kinder, weisen häufig eine paucibazilläre Form der TB auf, die mit einem relativ geringen Ansteckungsrisiko behaftet ist. Allerdings ähneln Ausprägung der klinischen Symptomatik und Krankheitsverlauf ab einem Alter von circa zehn Jahren immer mehr einer adulten pulmonalen TB, was das Auftreten einer infektiösen Lungen-TB daher mit zunehmendem Alter immer wahrscheinlicher macht (18). Analog zum Vorgehen bei Erwachsenen ist das betroffene Kind bzw. der betroffene Jugendliche daher bis zum Ausschluss der Infektiosität zu isolieren. Grundsätzlich gilt, dass eine Altersgrenze, ab der Kinder als nicht-infektiös anzusehen sind, nicht festgesetzt werden kann. Liegt zu Beginn ein mikroskopisch positiver Befund vor, sollte der Patient mindestens 21 Tage isoliert und weitere Kontrollproben gefordert werden. Allerdings haben neben der Resistenzsituation auch die Adhärenz sowie das klinische Ansprechen Einfluss auf die individuelle Dauer der Isolation. Sollte kein mikroskopischer, sondern ein kultureller Erregernachweis vorliegen, kann eine kürzere Isolierung des Patienten von insgesamt 14 Tagen in Erwägung gezogen werden (10).

Eine Entlassung aus der Isolierung ist gemäß Leitlinie erst möglich, wenn von einem Patienten keine Ansteckungsgefahr mehr ausgeht. Die Entscheidung über eine Entlassung aus der Isolation ist zwar patientenindividuell zu treffen, folgende Aspekte gelten hierbei aber als maßgebliche Anhaltspunkte:

- mindestens zwei negative Kulturen bei Vorliegen einer MDR-TB **oder**
- im Falle, dass keine MDR-TB vorliegt, können drei mikroskopisch negative Sputumproben oder Magensäfte mit jeweils acht bis 24 Stunden Intervall als Kriterium für die Entisolation genügen
- klinisches Ansprechen auf die Behandlung sowie mindestens 21-tägige adäquate Therapie bei Patienten mit anfangs mikroskopisch positivem Erregernachweis **und**
- kein Verdacht oder Hinweis auf eine vorliegende Medikamentenresistenz **und**
- ausreichende Adhärenz des Patienten **und**
- adäquate Weiterbehandlung ggf. mit direkt überwachter Medikamentengabe (engl. *Directly Observed Therapy*, DOT) ist gewährleistet (10).

Erst nach der Berücksichtigung dieser Aspekte ist die Entlassung aus der Isolierung sowie eine Weiterbehandlung im ambulanten Setting in Erwägung zu ziehen.

Neben den allgemeinen Versorgungsaspekten der MDR-TB müssen außerdem die spezifischen Anforderungen der vulnerablen Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen berücksichtigt werden. Denn trotz des zu den erwachsenen Patienten vergleichbaren Therapievorgehens mit MDR-TB sollte speziell auf die besonderen emotionalen Bedürfnisse der Kinder und Jugendlichen sowie deren Erziehungsberechtigten eingegangen werden (18). Demzufolge stellt die mögliche stationäre Mitaufnahme der Eltern (engl. „*Rooming in*“) eine zusätzliche Herausforderung der Versorgung dar, welche allerdings aufgrund der psychosozialen Indikation häufig unumgänglich ist. Zudem kann bei einem ausgeprägten radiologischen Ausgangsbefund (bspw. Kavernen) in Kombination mit Resistenzen eine längere Infektiosität festgestellt werden, was zu einer weit über die 21 Tage hinausgehenden Isolation führen kann (33). Dies stellt eine enorme psychische Belastung dar, wodurch es mitunter zu depressiven Verstimmungen kommen kann (19). Weiterhin sieht sich auch das Krankenhauspersonal zusätzlichen Herausforderungen gegenüber, da insbesondere jüngere Kinder sich nicht an die „Hustenetikette“ halten und das Tragen von Atemschutzmasken wegen Passform und Größe oft erschwert ist (33).

Therapeutischer Bedarf bei der multiresistenten Tuberkulose

Neue Wirkmechanismen zur Erweiterung des Spektrums an Therapieoptionen

Wie bereits ausgeführt, ist eine bestätigte Diagnosestellung im Kindes- und Jugendalter insbesondere aufgrund der teilweise paucibazillären Form der MDR-TB erschwert, was häufig zu einer verzögerten oder im schlimmsten Fall ausbleibenden Diagnose und Therapieeinleitung führt (34). Hinzu kommt, dass die Behandlung einer MDR-TB äußerst komplex ist: Zum einen ist der Erreger *M. tuberculosis* aufgrund seiner spezifischen Eigenschaften, insbesondere seiner besonderen „Ummantelung“, per se weitgehend unangreifbar für Antibiotika. Zusätzlich entwickelt der Erreger gegen die wenigen derzeit wirksamen Medikamente zunehmend Resistenzen. Diese können bei erkrankten Kindern und Jugendlichen mit hoher Keimdichte durch Spontanmutation entstehen, insbesondere bei inadäquater oder unterdosierter Therapie. Viel häufiger werden Kinder jedoch mit bereits resistenten Erregern von erwachsenen Kontaktpersonen infiziert (10). Hinzu kommt, dass sich die Bakterien in unterschiedlichen Generationszyklen, metabolischen Zuständen und Mikroumgebungen befinden und entsprechend unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber den verfügbaren Antibiotika aufweisen (28). Bei der MDR-TB sollte daher eine Kombinationstherapie aus fünf wirksamen Antituberkulotika eingeleitet werden, die nach Möglichkeit unterschiedliche Wirkansätze aufweisen, um alle Erreger zu bekämpfen und die Entstehung weiterer Resistenzen zu vermeiden (19).

Beim Vorliegen einer MDR-TB kommt es somit zu einer weiteren Verknappung der ohnehin nur sehr begrenzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und effektiven Wirkprinzipien. Fast alle der derzeit bei Kindern und Jugendlichen mit MDR-TB eingesetzten Wirkstoffe der Nicht-Standardtherapie besitzen keine Zulassung für die pädiatrische Population, so dass es so

gut wie keine belastbaren Daten zur Pharmakokinetik gibt und die Effektivität geringer bzw. weniger klar belegt ist. Zudem liegt meistens ein deutlich höheres Risiko für unerwünschte Wirkungen als bei den Antituberkulotika der Standardtherapie vor (10). Die bei der MDR-TB zum Einsatz kommenden Therapieregime bei Kindern und Jugendlichen sind meist unzureichend verträglich, was insbesondere der langen Behandlungsdauer, den Nebenwirkungen sowie dem Fehlen kinderfreundlicher Darreichungsformen geschuldet ist (29). So merkt auch die deutsche S2k-Leitlinie für Kinder und Jugendliche an, dass ggf. im Falle einer MDR- oder XDR-TB eine antituberkulotische Therapie als individueller Heilversuch durchgeführt werden muss (10).

Es besteht somit ein dringender Bedarf an Medikamenten mit neuen Wirkmechanismen, die das Therapiespektrum in dieser besonderen Resistenzsituation entsprechend erweitern können.

Kürzere, verträglichere und einfach zu applizierende Therapieregime

Die meist langwierige Behandlung der MDR-TB in Verbindung mit der kombinierten Einnahme teilweise hoch toxischer Präparate stellt die Hauptursache für eine mangelhafte Adhärenz des Patienten und daraus resultierend einen nicht erfolgreichen Therapieabschluss dar. Die potentielle chronische Manifestation der Krankheit, die ungehinderte Verbreitung des resistenten Erregers sowie das Versterben der Patienten in letzter Instanz sind die Folge (35). Während die Medikamente der Standardtherapie in der Regel einigermäßen 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 (19, 35). Eine weitere schwerwiegende Nebenwirkung, vor allem bei Betrachtung der vulnerablen Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen, ist das potenzielle Auftreten von irreversiblen Hörverlust bei der Behandlung mit injizierbaren Antibiotika. Gerade Kinder und Jugendliche können durch diese Nebenwirkung maßgeblich und nachhaltig in ihrer sprachlichen und schulischen Entwicklung gehemmt werden. Eben dieses Problem greift die WHO in der neuen Leitlinie zur Therapie der MDR-TB auf und rät, injizierbare Antibiotika zu vermeiden und wenn möglich verträglichere, orale Regime zusammenzustellen (18, 26). Ebendies verdeutlicht den dringend benötigten Zugang zu neuen Antituberkulotika wie Bedaquilin, um die Notwendigkeit injizierbarer Medikamente bestmöglich zu reduzieren (36). Darüber hinaus stellt die Gabe injizierbarer Medikamente über Monate hinweg im ambulanten Sektor eine große organisatorische Herausforderung sowohl für den Patienten bzw. die Erziehungsberechtigten als auch für die zuständigen Akteure des Gesundheitswesens dar (37).

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Belastungen führen spezielle altersgruppenspezifische Faktoren zu einer mangelhaften Adhärenz: Kinder und Jugendliche sehen sich einem stetigen physischen und emotionalen Wandel sowie Einflüssen durch Freunden und Eltern gegenüber. Des Weiteren führen ein mangelndes Verständnis für die Notwendigkeit einer konsequenten MDR-TB-Behandlung und das stärker ausgeprägte Risikoverhalten zu einer verminderten Adhärenz (9, 10). Therapieabbrüche oder -verweigerungen können die Folge sein, die wiederum mit der Entwicklung bzw. Übertragung (weiterer) Resistenzen einhergehen können. Um insbesondere Kinder und Jugendliche keiner unnötigen Medikamentenlast auszusetzen,

wird bei milderer Ausprägung der MDR-TB seitens der WHO ein verkürztes Therapieschema von circa zwölf Monaten empfohlen, was zu einer Erleichterung in der Therapieumsetzung beitragen soll (10, 29). Zur Erzielung eines adäquaten Behandlungserfolgs und der nachhaltigen Vermeidung einer Ausbreitung der MDR-TB werden daher auf Kinder und Jugendliche angepasste Therapieregime benötigt, die kürzer, besser verträglich und einfach in der Anwendung sind, um damit eine größtmögliche Patientenadhärenz zu erreichen.

Mangelnde Studienlage zur Behandlung der MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen

Dem dringenden Bedarf neuer Wirkmechanismen zur Behandlung der MDR-TB sowie kürzeren und verträglicheren Therapieregimen steht die derzeitige unzureichende Studienlage für Kinder und Jugendliche in diesem Anwendungsgebiet gegenüber. Fortschritte im Rahmen der MDR-TB-Behandlung werden für Kinder und Jugendliche meist erst Jahre nach der Bereitstellung für erwachsene Patienten zugänglich gemacht, da sie häufig aus unterschiedlichen Gründen von Studien ausgeschlossen werden: Zum einen stellt der mikrobiologische Erregernachweis oftmals ein erforderliches Einschlusskriterium zur Teilnahme an klinischen Studien dar, welchen Kinder und Jugendliche zum Teil nicht erbringen können. Zum anderen wird versucht, die Studienlast bei Kindern und Jugendlichen so gering wie möglich zu halten (32). Auch die deutsche S2k-Leitlinie weist darauf hin, dass sich die Therapieempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit MDR-TB lediglich an wenigen Studien orientieren (10). Diese Altersgruppe, die sich den selben krankheitsbedingten Herausforderungen der MDR-TB wie die Erwachsenen gegenüber sieht, profitiert somit häufig nicht oder erst wesentlich später von den Vorteilen neuer, verträglicherer Medikamente, was den dringenden Bedarf an klinischen Studien für diese vulnerable Patientenpopulation verdeutlicht.

Fazit

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Population „Kinder und Jugendliche“ ein breites Spektrum an Alters- und Entwicklungsstufen darstellt, deren unterschiedliche Bedürfnisse in der MDR-TB-Therapie Beachtung finden müssen. Demzufolge ist ein Ansatz gemäß „*One size fits all*“ bei dieser Population mit einer besonderen Resistenzsituation wie der MDR-TB nicht umsetzbar. Es besteht ein dringender Bedarf an Medikamenten mit neuen und effektiven Wirkmechanismen, die zudem ggfs. kürzere, möglichst gänzlich oral verfügbare und aus wenigen Substanzen bestehende, hochwirksame Therapieregime möglich machen und somit das Therapiespektrum bei MDR-TB entsprechend erweitern.

Neben den krankheitsspezifischen Therapieanforderungen gilt es zudem, die sozialen und emotionalen Besonderheiten dieser Patientengruppe zu berücksichtigen. Es besteht ein dringender Bedarf an neuen Antituberkulotika, die möglichst nebenwirkungsarm und besser verträglich sind, um Beeinträchtigungen in der Entwicklung zu vermeiden sowie eine bestmögliche Adhärenz zu erzielen. Weiterhin ist es insbesondere für die pädiatrischen Patienten wichtig, dass diese Wirkstoffe auch in den entsprechenden Altersgruppen erprobt werden, so dass die Pharmakokinetik und somit auch die Wirksamkeit optimiert werden können.

Bedaquilin als wichtiger Baustein zur Schließung der therapeutischen Lücke

Nachdem im Jahr 2014 mit Bedaquilin das erste neue und effektive Antituberkulotikum für die Behandlung der MDR-TB seit über 40 Jahren auf den Markt gekommen ist, folgt nun auch die Zulassung für Kinder und Jugendliche im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg. Bedaquilin, das spezifisch gegen *M. tuberculosis* wirkt, ist das derzeit einzige verfügbare und zugelassene Medikament, welches den Erreger über eine Energieverarmung der bakteriellen Zielzelle bekämpft. 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. Dies unterstreicht, dass Bedaquilin für diese Patienten oftmals die letzte Chance auf Heilung bedeutet. 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.

In klinischen Studien mit erwachsenen MDR-TB-Patienten konnte gezeigt werden, dass die Heilungsrate unter Bedaquilin signifikant erhöht ist. Ebenso konnte die Zeit bis zum Nachweis der Erregerfreiheit (und somit dem Ende der Ansteckungsfähigkeit) signifikant verkürzt werden (38, 39). Die EMA attestiert die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf Jugendliche im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg und bestätigt somit, dass gleichgerichtete Effekte auch in dieser Patientenpopulation zu erwarten sind. (40)

Behandelnden Ärzten steht mit Bedaquilin eine weitere wirksame und vor allen Dingen systematische, d. h. eine im Anwendungsgebiet in der Population der jugendlichen Patienten erprobte und mit konkreten Empfehlungen zur Dosierung und Behandlungsdauer versehene Therapieoption in einem äußerst komplexen Therapieumfeld zur Verfügung. Diese Komplexität 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. Nicht zuletzt die von der WHO überarbeiteten und im Jahr 2019 publizierten Leitlinien zur Behandlung der arzneimittelresistenten Tuberkulose verdeutlichen den enormen Stellenwert von Bedaquilin. Bedaquilin wurde in die Gruppe A der Medikamente der Nicht-Standardtherapie aufgenommen und soll demnach, wenn möglich, in jedes Therapieregime zur Behandlung der MDR-TB integriert werden. (26)

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder

geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Bedaquilin wird bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der MDR-TB angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregimen aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann (41). Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Population der jugendlichen Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg.

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 (42).

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 (42). Einmal jährlich erfolgt eine internationale Berichterstattung nach Validierung des einzelfallbasierten 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 (43). Die nachfolgende Abbildung 3-4 stellt den Melde- und Übermittlungsweg gemäß IfSG dar.

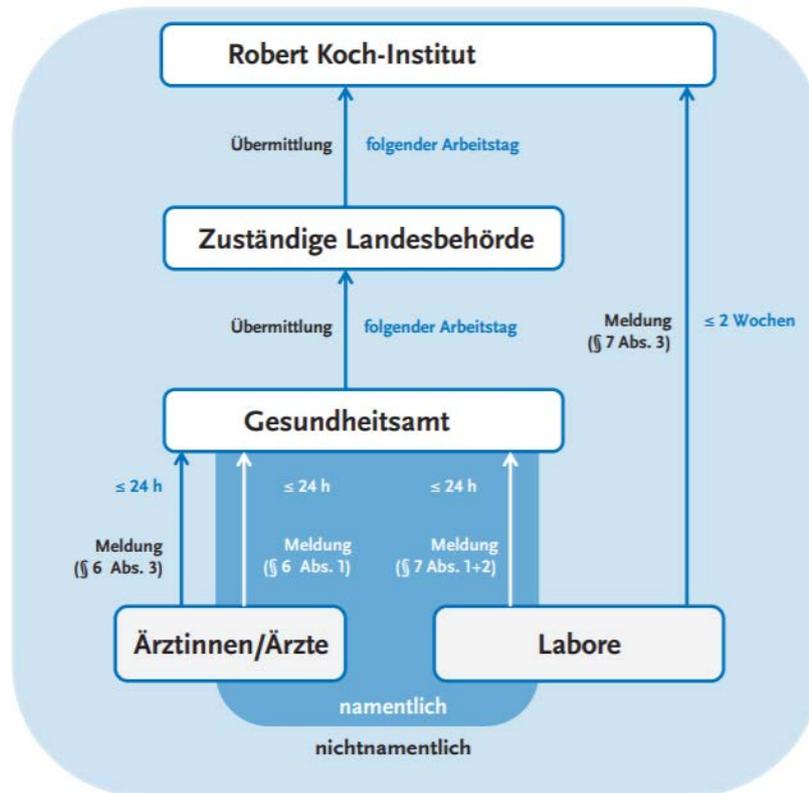


Abbildung 3-4: Melde- und Übermittlungsweg gemäß IfSG

Quelle: (44)

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 (44). 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 2018

Für das Jahr 2018 liegen vollständig publizierte Eckdaten des RKI zur TB in Deutschland vor (siehe Tabelle 3-2), die einen Überblick zur Gesamtsituation geben.

Tabelle 3-2: Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2018

Daten	Anzahl	%-Anteil	Inzidenz
Anzahl der Tuberkulose-Erkrankungen in 2018	5.429		6,5
<i>Darunter Todesfälle</i>	129		0,2
Demografische Verteilung nach Geschlecht (N = 5.421)			
Männlich	3.626	66,9 %	8,9
Weiblich	1.795	33,1 %	4,3
Demografische Verteilung nach Alter (N = 5.427)			
Erwachsene	5.212	96,0 %	7,3
Kinder < 15 Jahre	215	4,0 %	1,9

Todesfälle nach Geschlecht (N = 129)			
Männlich	85	65,9 %	0,2
Weiblich	44	34,1 %	0,1
Todesfälle nach Alter (N = 129)			
Erwachsene	128	99,2 %	0,2
Kinder < 15 Jahre	1	0,8 %	0,0
Staatsangehörigkeit (N = 5.179)			
Deutsche Staatsangehörigkeit	1.564	30,2 %	2,1
Ausländische Staatsangehörigkeit	3.615	69,8 %	37,3
Geburtsland (N = 5.264)			
In Deutschland geboren	1.374	26,1 %	--
Im Ausland geboren	3.890	73,9 %	--
Betroffene Organsysteme (N = 5.370)			
Pulmonale Tuberkulose	3.916	72,9 %	4,7
Extrapulmonale Tuberkulose	1.454	27,1 %	1,8
Pulmonale Tuberkulose (N = 3.916)			
Offene Form	3.193	81,5 %	3,9
<i>Darunter mikroskopisch positiv</i>	1.780	45,5 %	2,1
Geschlossene Form	723	18,5 %	0,9
Vorgeschichte/Vorerkrankung (N = 4.015)			
Mit Vorerkrankung	413	10,3 %	0,5
Ohne Vorerkrankung (Ersterkrankung)	3.602	89,7 %	4,3
Vorerkrankte (N = 336)			
Mit Vorbehandlung	313	93,2 %	0,4
Ohne Vorbehandlung	23	6,8 %	0,0
Ergebnis der Vorbehandlung (N = 208)			
Komplette Vorbehandlung	148	71,2 %	0,2
Inkomplette Vorbehandlung (Versagen oder Abbruch)	60	28,8 %	0,1
Labornachweis (N = 4.105)			
Nachweis gemäß Faldefinition	4.105	100,0 %	5,0
Kultureller Nachweis	3.985	97,1 %	4,8
TB-Komplex (nicht weiter differenziert)	851	20,7 %	1,0
Erregerdifferenzierung (N = 3.577)			
<i>M. tuberculosis</i>	3.453	96,5 %	4,2
<i>M. bovis</i>	63	1,8 %	0,1
<i>M. africanum</i>	56	1,6 %	0,1
<i>M. canetti</i>	4	0,1 %	0,0
<i>M. mircoti</i>	1	0,0 %	0,0
Resistenzlage (N = 3.780)			
Jegliche Resistenz (INH, EMB, RMP, PZA, SM)	492	13,0 %	0,6
Multiresistenz (MDR-TB)	118	3,1 %	0,1
<i>Darunter extensive Resistenz (XDR-TB)</i>	8	0,2 %	0,0
Behandlungsergebnis im Jahr 2017 (N = 4.770)			
Erfolgreiche Behandlung	3.829	80,3 %	4,6
Keine erfolgreiche Behandlung	539	11,3 %	0,6
Behandlung noch nicht abgeschlossen	182	3,8 %	0,2
Behandlungsergebnis nicht ermittelbar (Patient unbekannt verzogen)	220	4,6 %	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 2018 bis zum Stichtag am 01.03.2019 an das RKI übermittelt wurden. Die Daten zum Behandlungsergebnis beziehen sich auf die im Jahr 2017 erfassten Fälle (Stichtag 01.03.2019). 			

- 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 2017.
- 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.

EMB: Ethambutol; INH: Isoniazid; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. Multidrug Resistant Tuberculosis); PZA: Pyrazinamid; RKI: Robert Koch-Institut; RMP: Rifampicin; SM: Streptomycin; TB: Tuberkulose; XDR-TB: extensiv-resistente Tuberkulose (engl. Extensively Drug Resistant Tuberculosis)

Quelle: (45)

Das RKI weist die gemeldeten MDR-TB-Fälle separat aus, so dass diese schlüssig nachvollzogen werden können. Allerdings ist anzumerken, dass diese Datenlage gewissen Limitationen unterliegt und wesentlich von der Meldequalität der Ärzte, Labore und Behörden abhängig ist. 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.“ (45). Im Falle der vorliegenden Nutzenbewertung ist zu erwähnen, dass seitens des RKI keine spezifischen Kennzahlen für die hier betrachtete Population der Zwölf- bis unter 18-Jährigen veröffentlicht werden.

Insgesamt kann 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 6,53 pro 100.000 Einwohnern im Jahr 2018 gehört Deutschland zu den Niedriginzidenzländern für TB (46). Dennoch hat die TB insbesondere vor dem Hintergrund zunehmender Migrationsbewegungen in den letzten Jahren wieder vermehrt an Bedeutung gewonnen. Während die Inzidenzraten von 2002 bis 2012 kontinuierlich rückläufig waren, kam es in den Jahren 2015 und 2016 zu einem sprunghaften Anstieg bei den TB-Fallzahlen in Deutschland (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Inzidenz der Tuberkulose in Deutschland von 2009 bis 2018 (alle Altersklassen)

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Inzidenz	4.446	4.387	4.315	4.219	4.345	4.529	5.837	5.926	5.495	5.429
Inzidenz/ 100.000	5,44	5,37	5,27	5,24	5,38	5,58	7,10	7,18	6,63	6,53

Quelle: (46)

Die Erkrankungszahlen sind seit dem Jahr 2017 wieder rückläufig, bleiben aber für Deutschland auch im Jahr 2018 auf einem vergleichsweise hohen Niveau.

Diese öffentlich zugänglichen Daten des RKI umfassen sämtliche gemeldete TB-Fälle unabhängig vom Alter des betroffenen Patienten. Dem RKI-Bericht ist zu entnehmen, dass es sich bei 215 der berichteten TB-Fällen um Kinder unter 15 Jahren handelte (45). Zudem müssen auch solche Tuberkulose-Erkrankungen gemeldet werden, für die kein bakteriologischer Nachweis vorliegt. Daher ist davon auszugehen, dass auch wahrscheinliche TB-Fälle in diesen Statistiken erfasst sind.

Ähnlich wie bei den Erwachsenen kommt das RKI auch bei Kindern unter 15 Jahren zu dem Ergebnis, dass das Risiko an einer TB zu erkranken für Kinder mit ausländischer Staatsangehörigkeit signifikant höher als für Kinder mit deutscher Staatsangehörigkeit ist. Insgesamt schlussfolgert das RKI, dass der Großteil der erkrankten Kinder einen Migrationshintergrund hat, selbst wenn die betroffenen Kinder in Deutschland geboren sind (45).

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 (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenz der multiresistenten Tuberkulose in Deutschland von 2009 bis 2018 (alle Altersklassen)

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Inzidenz	63	50	56	62	104	96	117	108	122	118
Anteil in %	2,1	1,7	1,9	2,1	3,3	3,1	2,9	2,6	3,1	3,1
Quelle: (45)										

Für das Jahr 2018 wurden zuletzt 118 MDR-TB-Fälle in Deutschland gemeldet, damit sind die absoluten Fallzahlen im Vergleich zum Vorjahr nahezu gleichgeblieben. Insgesamt lässt sich allerdings feststellen, dass sich die Fallzahlen seit 2009 in etwa verdoppelt haben. Insbesondere der sprunghafte Anstieg von 62 Patienten im Jahr 2012 auf 104 Patienten im Jahr 2013 tritt dabei hervor (45).

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. Aktuellere Daten lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Insgesamt waren von den 122 gemeldeten MDR-TB-Fällen 17 Patienten unter 18 Jahre alt. Davon fallen zwölf Patienten in die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Altersklasse der Zwölf- bis unter 18-Jährigen (Tabelle 3-5), dies entspricht einem Anteil von 9,84 % aller MDR-TB-Fälle in Deutschland in dem relevanten Jahr.

Tabelle 3-5: Inzidenz der MDR-TB bei jugendlichen Patienten zwischen zwölf und unter 18 Jahren im Jahr 2017

Alter	12 Jahre	13 Jahre	14 Jahre	15 Jahre	16 Jahre	17 Jahre
Inzidenz	0	0	0	3	5	4
Quelle: Angeforderte RKI-Daten (47)						

Darüber hinaus gehende Daten stehen für diese Altersgruppe nicht zur Verfügung.

Prävalenzdaten zur Tuberkulose in Deutschland

Im Kontext epidemiologischer Betrachtungen ist die Prävalenz eine Kennzahl für die Krankheitshäufigkeit. Sie beziffert den Anteil der Menschen einer bestimmten Gruppe (Population) definierter Größe, der zu einem bestimmten Zeitpunkt an einer bestimmten Krankheit erkrankt ist oder einen Risikofaktor aufweist. Berücksichtigt man die lange Krankheitsdauer der Tuberkulose, ist die Erhebung der Prävalenz ein nicht sehr aussagekräftiger Parameter. Entsprechend sind laut WHO Prävalenzdaten auf Länderebene nicht angebracht (48).

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.

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 die Angabe von Quellen.

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

Die zu erwartenden Änderungen hinsichtlich der Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre werden auf Basis der vom RKI publizierten Meldeinzidenzen zur MDR-TB geschätzt. Hierfür werden die Fallzahlen aus den letzten verfügbaren Datenjahren (2009 bis 2018) analysiert (Tabelle 3-4). Basierend auf diesen Werten wird eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von 11,32 % für die Inzidenz unter der Annahme berechnet, dass die Wachstumsrate in den nächsten fünf Jahren konstant bleibt. Diese Berechnung erfolgte über die gesamte MDR-TB Population (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz der MDR-TB über alle Altersklassen von 2020 bis 2025

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Inzidenz	146	163	181	202	225	250
Quelle: Eigene Berechnung (49)						

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 2009 und 2018 folgende Berechnung:

$$\left(\frac{118}{63} \right)^{\frac{1}{(2018-2009)}} - 1 = 0,1132 = 11,32\%$$

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 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Bedaquilin (Sirturo®)	10 – 15	9 – 13
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Berechnung der GKV-Zielpopulation erfolgt auf Basis der auf Anfrage vom RKI erhaltenen Daten zu den Meldeinzidenzen der MDR-TB bei Jugendlichen ab zwölf Jahren in Deutschland im Jahr 2017, welche für das Jahr 2020 hochgerechnet wurden.

Die einzelnen Berechnungsschritte sind in der nachfolgenden Tabelle in der Übersicht dargestellt (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Übersicht zu den Berechnungsschritten zur Ableitung der Zielpopulation

Schritt	Erläuterung	Patienten in der Zielpopulation (2020)
1	Hochrechnung der MDR-TB-Meldeinzidenz auf das Jahr 2020 inkl. Adressierung der Unsicherheit	146 – 209
2	Berechnung der jugendlichen Patienten im Alter von zwölf bis 18 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit einer MDR-TB	14 – 21

Schritt	Erläuterung	Patienten in der Zielpopulation (2020)
3	Berechnung des Anteils jugendlicher Patienten mit einer <u>pulmonal</u> manifestierten MDR-TB	10 – 15
4	Berechnung der jugendlichen Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit pulmonaler MDR-TB, die in der GKV versichert sind	9 – 13
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>) Quelle: Eigene Berechnung (49)		

Im Folgenden werden die einzelnen Berechnungsschritte erläutert.

Berechnungsschritt 1: Hochrechnung der MDR-TB-Meldeinzidenz auf das Jahr 2020 inkl. Adressierung der Unsicherheit

Die Hochrechnung der RKI-Daten mittels einer durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate von 11,32 % ergibt für das Jahr 2020 146 neue MDR-TB-Fälle in Deutschland (Tabelle 3-6). 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 2018 auf das Jahr 2020 übertragen lassen – nur für rund 70 % der TB-Fälle die Resistenzlage übermittelt wurde (Tabelle 3-2). Um diese Unsicherheit zu adressieren, werden die 146 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 63 weitere Fälle (dies entspricht den noch verbleibenden 30 %), für die keine Resistenzlage übermittelt wurde, zu den 146 Fällen addiert. Somit ergeben sich 209 MDR-TB-Patienten als Obergrenze. Im Folgenden wird eine Spanne von 146 bis 209 Patienten zur weiteren Berechnung zugrunde gelegt.

Berechnungsschritt 2: Berechnung der jugendlichen Patienten im Alter von zwölf bis 18 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit einer MDR-TB

Wie in Abschnitt 3.2.3 erläutert, sind in den Meldeinzidenzen des RKI auch Patienten aller Altersklassen erfasst. Da Bedaquilin hier aber für die Behandlung von jugendlichen Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg betrachtet wird, müssen folglich Kinder unter 12 Jahre und Erwachsene ab 18 Jahren 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 der Zwölf- bis 17-Jährigen von 9,84 % an allen MDR-TB-Fällen hervor. Es wird angenommen, dass sich dieser Anteil auch auf das Jahr 2020 übertragen lässt.

Das durchschnittliche Körpergewicht der zwölfjährigen Jugendlichen in Deutschland beträgt 47 kg (50). Selbst bei schlechtem Ernährungszustand und Gewichtsverlust unter der Tuberkuloseerkrankung wird angenommen, dass der Anteil an Jugendlichen mit einem Körpergewicht von unter 30 kg vernachlässigbar gering ist. Daher führt dies im Folgenden nicht zu einer weiteren Eingrenzung der Zielpopulation.

Somit ergibt sich eine Spanne von 14 bis 21 jugendlichen Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren mit einer MDR-TB, die für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt wird.

Berechnungsschritt 3: Berechnung des Anteils jugendlicher Patienten mit einer pulmonalen MDR-TB

Bedaquilin ist für die Behandlung von Patienten mit einer pulmonalen MDR-TB zugelassen. Daher werden Patienten mit einer extrapulmonalen TB bei der Berechnung der Zielpopulation ausgeschlossen. Laut RKI-Bericht lag der Anteil der extrapulmonalen TB im Jahr 2018 bei 27,1 % über alle TB-Fälle (45). 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 2020 übertragen lässt.

Somit ergibt sich eine Spanne von zehn bis 15 Jugendlichen im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren mit einer pulmonalen MDR-TB in der Zielpopulation, welche für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt wird.

Berechnungsschritt 4: Berechnung der jugendlichen Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit pulmonaler MDR-TB, die in der GKV versichert sind

Der Anteil der GKV-Population an der Gesamtbevölkerung in der BRD liegt bei 87,60 %, basierend auf 72,781 Millionen GKV-Versicherten (Stand Juli 2019) (51) und einer Bevölkerungszahl von 83,07 Millionen zum 30. Juni 2019 (Stand 02. Oktober 2019) (52). Es wird davon ausgegangen, dass sich dieser Anteil auch auf das Jahr 2020 übertragen lässt.

Somit beträgt die berechnete GKV-Zielpopulation neun bis 13 jugendliche Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit pulmonaler MDR-TB.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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®)	Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg 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	nicht quantifizierbar	9 – 13
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 relevante Population im Anwendungsgebiet von Bedaquilin, die von der Zulassungserweiterung erfasst ist, ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens nicht quantifizierbar.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode

der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Krankheitsbild und therapeutischer Bedarf

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf für das Anwendungsgebiet wurden der durch orientierende Literaturrecherchen identifizierten 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 sowie auf Anfrage bereitgestellten Daten des RKI, das gemäß dem Infektionsschutzgesetz als zentrale Bundeseinrichtung die gemeldeten Fälle auswertet und in regelmäßigen Abständen veröffentlicht.

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation wurden die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) herausgegebenen Kennzahlen verwendet (51).

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. 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.
3. WHO. *Global tuberculosis report 2019* 2019 [8.11.2019].
http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
4. WHO. *Factsheet: Ending tuberculosis in childhood 2016* [27.08.2019].
https://www.who.int/tb/challenges/Childhood_TB_v06October2016docx.pdf.
5. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Perez-Velez CM, et al. *Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates*. Lancet. 2014;383(9928):1572-1579.
6. Hamzaoui A, Yaalaoui S, Tritar Cherif F, Slim Saidi L, Berraies A. *Childhood tuberculosis: a concern of the modern world*. Eur Respir Rev. 2014;23(133):278-291.
7. WHO. *Roadmap towards ending TB in children and adolescents, second edition*. Geneva. 2018.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275422/9789241514798-eng.pdf>.
8. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. *Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis*. The Lancet Infectious Diseases. 2012;12(6):449-456.
9. Moyo S, Furin JJ, Hughes J, Daniels J, Snyman L, Muller O, et al. *Outcomes in Adolescents Undergoing Treatment for Drug-Resistant Tuberculosis in Cape Town, South Africa, 2008-2013*. Archives of Pediatric Infectious Diseases. 2014;3(3 TB):e17934.
10. Feiterna-Sperling C, Brinkmann F, Adamczick C, Ahrens F, Barker M, Berger C, et al. *[Consensus-Based Guidelines for Diagnosis, Prevention and Treatment of Tuberculosis in Children and Adolescents - A Guideline on Behalf of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI)]*. Pneumologie. 2017;71(10):629-680.
11. Nowag A, Hartmann P. *[Immune response to Mycobacterium tuberculosis]*. Internist (Berl). 2016;57(2):107-116.

12. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. *The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era*. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(4):392-402.
13. Marais BJ, Donald PR, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. *Diversity of disease in childhood pulmonary tuberculosis*. Ann Trop Paediatr. 2005;25(2):79-86.
14. Weber E, Groneberg DA, Nienhaus A, Bundschuh M. *Tuberkulose*. Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie. 2016;66(5):321-330.
15. Brinkmann F. *Besonderheiten der Tuberkulose im Kindesalter (Special features of tuberculosis in children)*. Atemwegs- und Lungenkrankheiten. 2016;42:152-160.
16. Seddon JA, Weld ED, Schaaf HS, Garcia-Prats AJ, Kim S, Hesselning AC. *Conducting efficacy trials in children with MDR-TB: what is the rationale and how should they be done?* Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(5):24-33.
17. WHO. *Adolescents: health risks and solutions* 2018 [5.11.2019]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/adolescents-health-risks-and-solutions>.
18. The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. *Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Fourth edition*. 2019 [28.08.2019]. http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2019/02/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf.
19. 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):325-397.
20. WHO. *The shorter MDR-TB regimen* 2016 [30.08.2019]. http://www.who.int/tb/Short_MDR_regimen_factsheet.pdf.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Introduction to the Core Curriculum on Tuberculosis, 6th edition* 2013 [30.08.2019]. https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf.
22. WHO. *Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision (updated December 2014)* 2014 [29.08.2019]. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1.
23. 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):321-338.
24. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Bedaquilin (Sirturo®) Modul 3 A. Teil der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit pulmonaler*

- multiresistenter Tuberkulose* 2019 [20.12.2019]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2901/2019-01-14_Modul3A_Bedaquilin.pdf.
25. Mukherjee A, Lodha R, Kabra SK. *Changing trends in childhood tuberculosis*. Indian J Pediatr. 2011;78(3):328-333.
 26. WHO. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. Geneva. 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>.
 27. WHO. *Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children*. 2nd edition ed. Geneva. 2014.
 28. McKinney JD. *In vivo veritas: the search for TB drug targets goes live*. Nat Med. 2000;6(12):1330-1333.
 29. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA, et al. *Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis*. Plos medicine. 2018;15(7):e1002591.
 30. 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/.
 31. Robert-Koch-Institut (RKI). *Gemeinsame Stellungnahme zur neuen Empfehlung der WHO zur Behandlung der multiresistenten und Rifampicin-resistenten Tuberkulose. Epidemiologisches Bulletin Nr. 11/12. 14. März 2019* 2019 [20.12.2019]. https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/5976/11_12_2019_3.%20Artikel.pdf.
 32. Chiang S, J. Furin J. *Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children and Adolescents*. Journal of Pediatric Infectious Diseases. 2018;13:153-168.
 33. Diel R, Nienhaus A, Lampenius N, Rusch-Gerdes S, Richter E. *Cost of multi drug resistance tuberculosis in Germany*. Respir Med. 2014;108(11):1677-1687.
 34. Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, Nathavitharana RR, McLaughlin MM, Donald P, et al. *Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis. 2017;17(3):285-295.
 35. Halleux CM, Falzon D, Merle C, Jaramillo E, Mirzayev F, Olliaro P, et al. *The World Health Organization global aDSM database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis*. Eur Respir J. 2018;51(3).
 36. Achar J, Hewison C, Cavalheiro AP, Skrahina A, Cajazeiro J, Nargiza P, et al. *Off-label use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug-resistant tuberculosis*. Emerging Infectious Diseases. 2017;23(10):1711-1713.
 37. 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.

38. Diacon A, Pym A, Grobusch M, Rios J, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *New England journal of medicine* [Internet]. 2014; 371(8):[723-732 pp.].
39. Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *European respiratory journal* [Internet]. 2016; 47:[564-574 pp.].
40. European Medicines Agency (EMA). *CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. SIRTURO. 12 December 2019. EMA/CHMP/248302/2019*. 2019.
41. Janssen-Cilag International NV. *SIRTURO® 100 mg Tabletten Fachinformation. Stand: Januar 2020*. 2020. <http://www.fachinfo.de>.
42. IfSG. *Gesetz zur Modernisierung der epidemiologischen Überwachung übertragbarer Krankheiten* 2017 [11.02.2020]. 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.
43. Robert Koch-Institut (RKI). *Leitfaden zur Übermittlung von Fallberichten zur Tuberkulose* 2004 [29.08.2019]. http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB_Leitfaden.pdf.
44. Robert Koch-Institut (RKI). *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheute für 2018 2019* [4.11.2019]. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2018.pdf.
45. Robert Koch-Institut (RKI). *Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2018 2019* [28.10.2019]. <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2018.pdf>.
46. Robert Koch-Institut (RKI). *SurvStat@RKI 2.0. Abfrage Tuberkulose vom 17.01.2020, Datenstand: Epid. Jahrbuch 2018 2020* [17.01.2020]. <https://survstat.rki.de/>.
47. Robert-Koch-Institut (RKI). *TB-Fälle nach Alter. Stand der Daten 12.11.2018*. 2018.
48. Global Drug-resistant TB Initiative (GDI). *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. http://www.stoptb.org/wg/mdrtb/assets/documents/MDR_diseaseburden_backgrounddocument_20140414.pdf.
49. Janssen-Cilag GmbH. *Excel-Sheet Berechnungsschritte zur Ableitung der Zielpopulation (Tabelle 3-8)*. 2019.
50. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung. Datenstand: 01.08.2018 2019* [4.11.2019]. <http://www.gbe-bund.de/>.

51. BMG. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln* 2019 [4.11.2019].
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.
52. Destatis. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand mit Stand 2.10.2019* 2019 [4.11.2019]. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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)	Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann	Woche 1 – 2: täglich Woche 3 – 24: 3 x wöchentlich	80 Behandlungen in 168 Tagen	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> <p>bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; kg: Kilogramm; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>); z. B.: zum Beispiel</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 Kinder und Jugendliche im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der MDR-TB, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Die Behandlung mit Bedaquilin erfolgt

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

Die Therapie mit Bedaquilin wird über 24 Wochen durchgeführt. Daraus ergeben sich pro Jahr 80 Behandlungen innerhalb einer Behandlungsdauer von 168 Tagen pro Patienten. Gemäß Fachinformation muss Bedaquilin als Kombinationstherapie mit mindestens drei Arzneimitteln eingesetzt werden. Sind keine *In-vitro*-Resistenztest-Ergebnisse verfügbar, kann die Behandlung mit Bedaquilin in Kombination mit mindestens vier anderen Arzneimitteln initiiert werden (1).

Bei einer MDR-TB liegen mindestens Resistenzen gegenüber zwei Komponenten der Standardtherapie, nämlich gegen Rifampicin und Isoniazid, vor. Gemäß der deutschen S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter, die sich an der WHO-Leitlinie sowie dem Sentinel Field Guide orientiert, wird empfohlen, Kinder und Jugendliche mit den gleichen Medikamenten wie erwachsene Patienten zu behandeln. In Abhängigkeit von Alter und Körpergewicht werden jedoch teilweise Anpassungen in den Dosierungen vorgenommen. (2, 3) Aufgrund der aktuellen Zulassungssituation für Kinder und Jugendliche im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg existiert allerdings nur eine sehr geringe Anzahl an möglichen Kombinationspartnern, die neben Bedaquilin zulassungskonform eingesetzt werden können.

Die Kostendarstellung im Rahmen dieses Dossiers zur Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die durch Bedaquilin entstehenden Kosten mit dem Hinweis, dass die Behandlung der MDR-TB laut Fachinformation und den aktuellen Leitlinien immer eine Kombinationstherapie zusammengesetzt aus mehreren wirksamen Medikamenten sein muss.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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)	Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann	Woche 1 – 2: täglich Woche 3 – 24: 3 x wöchentlich	80 Behandlungstage in 168 Tagen
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; kg: Kilogramm; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. Multidrug Resistant Tuberculosis); z. B.: zum Beispiel</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg 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: 3 x wöchentlich 200 mg	<u>Amtliche DDD</u> : 86 mg oral 168 Tage x 86 mg = 14.448 mg
bzw.: beziehungsweise; DDD: Defined Daily Dose; ggf.: gegebenenfalls; kg: Kilogramm; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>); z. B.: zum Beispiel				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für den Wirkstoff Bedaquilin wurde die Defined Daily Dose (DDD) der amtlichen ATC/DDD Klassifikation entnommen (4).

Bedaquilin

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel)	Sirturo®, 100 mg, 24 Tabletten: 3.719,15 €	3.717,38 € [1,77 €]
a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; z. B.: zum Beispiel		

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

Der angegebene Preis wurde nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte notiert. Dieser beinhaltet den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 €

Die Kosten basieren auf dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. Januar 2020 (5).

Bedaquilin (Sirturo[®], Janssen-Cilag) ist oral in der Wirkstärke 100 mg in der Packungsgröße N1 = 24 Stück verfügbar. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Bedaquilin beträgt 3.719,15 € Nach Abzug der oben genannten Rabatte vom AVP ergeben sich Kosten in Höhe von 3.717,38 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg 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
bzw.: beziehungsweise; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg 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
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>)			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Bedaquilin (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg 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	22.378,63 €	entfällt	entfällt	22.378,63 €
bzw.: beziehungsweise; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>)					

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

Der Preis pro Behandlung mit Bedaquilin wurde auf die zweite Kommastelle gerundet dargestellt. Die Berechnung für die Jahrestherapiekosten wurde mittels des gerundeten Preises pro Behandlung durchgeführt und auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet aufgeführt. Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen in den Tabellen wurde mit dem gerundeten Preis weitergerechnet.

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

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Jahresbedarf	Benötigte Anzahl Tabletten und Packungen	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
100 mg x 24 = 2.400 mg	14.448 mg (amtliche DDD)	144,48 Tabletten = 6,02 Packungen	3.717,38 €	22.378,63 € [6,02 Packungen x 3.717,38 €]
DDD: Defined Daily Dose				

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 12 Jahre sowie über 17 Jahre alt sind und ein Mindestkörpergewicht von 30 kg haben. Die Zielpopulation liegt damit bei neun bis 13 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 Bedaquilin muss abgebrochen werden, wenn sich

- eine klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie und/oder
- ein QTcF (frequenzkorrigierte QT-Zeit mittels Fridericia-Methode)-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 (6).

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Der Apothekenpreis für Bedaquilin wurde der Lauer-Taxe zum Stichtag 15. Januar 2020 entnommen.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, Tagesdosis und Packungsgröße inklusive Wirkstoffmenge und zu weiteren notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fach- und Gebrauchsinformation von Bedaquilin.

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: Januar 2020. 2020. <http://www.fachinfo.de>.
2. Feiterna-Sperling C, Brinkmann F, Adamczick C, Ahrens F, Barker M, Berger C, et al. [Consensus-Based Guidelines for Diagnosis, Prevention and Treatment of Tuberculosis in Children and Adolescents - A Guideline on Behalf of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI)]. *Pneumologie*. 2017;71(10):629-680.
3. The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. *Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Fourth edition*. 2019 [28.08.2019]. http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2019/02/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf.
4. DIMDI. *Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020* 2019 [17.01.2020]. <https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/arsneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>.
5. LAUER-FISCHER GmbH. *LAUER-TAXE® Online 4.0. Datenbankabfrage* 2020 [15.01.2020].
6. 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):325-397.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Anwendungsgebiete

SIRTURO wird bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 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. 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. Bei der Auswahl der geeigneten Kombinationstherapie sollten die WHO-Leitlinien berücksichtigt werden. Die Behandlung mit den anderen Arzneimitteln der Kombinationstherapie sollte nach Abschluss der Behandlung mit SIRTURO fortgesetzt 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 von SIRTURO ist in der untenstehenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosierung von SIRTURO

Population	Dosierungsempfehlung
Erwachsene (18 Jahre und älter)	<ul style="list-style-type: none"> • 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)
Jugendliche (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg)	

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

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

Wenn von Woche drei an eine Dosis ausgelassen wurde, sollten die Patienten die ausgelassene Dosis 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 (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8 der Fachinformation).

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

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

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

Symptome und Laborwerte

In klinischen Studien mit Erwachsenen und Kindern wurden während der Behandlung mit SIRTURO und der Basistherapie Erhöhungen der Transaminasen oder Aminotransferasen begleitet von Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN (*upper limit of normal*, oberer Normalwert) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten während des gesamten Behandlungsverlaufs überwacht werden, da Erhöhungen der Leberenzym-Aktivitäten nur langsam auftraten und während der 24 Wochen graduell 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

CYP3A4-Induktoren

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

CYP3A4-Inhibitoren

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

Mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infizierte Patienten

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

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

Lactose-Intoleranz und Lactase-Mangel

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

CYP3A4-Induktoren

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

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

CYP3A4-Inhibitoren

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

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

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

Andere Arzneimittel gegen Tuberkulose

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

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

Antiretrovirale Arzneimittel

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

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

QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel

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

QT-Intervall und gleichzeitige Anwendung von Clofazimin

In einer offenen Phase-IIb-Studie war die mittlere QTcF bei den 17 erwachsenen 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). 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 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 30 kg ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

SIRTURO kann in das Behandlungsregime von Jugendlichen im Alter von 12 Jahren oder älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher MDR-TB-Erkrankung aufgenommen werden, deren Diagnose aufgrund klinischer Anzeichen und Symptomen einer pulmonalen MDR-TB-Erkrankung erfolgte, die in einem entsprechenden epidemiologischen Kontext steht und mit internationalen/lokalen Leitlinien übereinstimmt (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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).

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 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

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

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

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

Bedaquilinresistenz

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

Mortalität

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

Behandlung ist nicht gesichert. Für zusätzliche Informationen zu Todesfällen in der Studie C209 siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Kardiovaskuläre Sicherheit

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

Wird Bedaquilin zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet, die das QT-Intervall verlängern (einschließlich Delamanid und Levofloxacin), kann eine additive oder synergistische Wirkung auf die QT-Verlängerung nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist bei der Verschreibung von Bedaquilin zusammen mit Arzneimitteln mit bekanntem Risiko einer QT-Verlängerung Vorsicht geboten. Im Falle einer notwendigen gleichzeitigen 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 mit Erwachsenen und Kindern wurden während der Behandlung mit SIRTURO und der Basistherapie Erhöhungen der Transaminasen oder Aminotransferasen begleitet von Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN (*upper limit of normal*, oberer Normalwert) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten während des gesamten Behandlungsverlaufs überwacht werden, da Erhöhungen der Leberenzym-Aktivitäten nur langsam auftraten und während der 24 Wochen graduell zunahm. Symptome und Laborwerte (AST, ALT, alkalische Phosphatase und Bilirubin) sollten vor der Behandlung und monatlich sowie bei Bedarf während der Behandlung kontrolliert werden. Wenn AST oder ALT das 5-Fache des ULN überschreiten, sollte das Therapieschema überprüft und SIRTURO und/oder jedes hepatotoxische Arzneimittel der Basistherapie abgesetzt werden.

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe oder den Gebrauch

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

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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.

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 eines genehmigten Protokolls evaluieren.	<ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Studienstatusberichte im Rahmen der jährlichen Verlängerungsanträge • Interimsempfehlung des 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.

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

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

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

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

Maßnahmen zur Minimierung der für Arzneimittel festgestellten Risiken können sein:

- Spezifische Informationen, wie Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Hinweise zur korrekten Anwendung in der Packungsbeilage und in der Fachinformation, die an die Patienten und medizinisches Fachpersonal adressiert sind.
- Wichtige Hinweise auf der Verpackung des Arzneimittels;
- Die zugelassene Packungsgröße – die Menge an Arzneimittel in einer Packung wurde so gewählt, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel korrekt angewendet wird;
- Der Rechtsstatus des Arzneimittels – die Art und Weise, wie ein Arzneimittel an den Patienten abgegeben wird (z. B. mit oder ohne Rezept) kann helfen, die Risiken zu minimieren.

Zusammen bilden diese Maßnahmen routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung.

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

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

Liste der wichtigsten Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige Risiken von SIRTURO sind Risiken, die ein spezielles Risikomanagement erfordern, um das Risiko weiter zu untersuchen oder zu minimieren, damit das Arzneimittel sicher angewendet werden kann. Wichtige Risiken können als identifiziert oder potentiell angesehen werden. Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die ein ausreichender Nachweis für einen Zusammenhang mit dem Einsatz von SIRTURO vorliegt. Potenzielle Risiken sind Bedenken, bei denen aufgrund der verfügbaren Daten ein Zusammenhang mit der Verwendung dieses

Arzneimittels möglich ist, dieser Zusammenhang aber noch nicht etabliert wurde und einer weiteren Bewertung bedarf. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und gesammelt werden müssen (z. B. über die langfristige Verwendung des Arzneimittels).

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

Auflistung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen	
Wichtige identifizierte Risiken	QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm Erhöhung der Transaminasen
Wichtige potenzielle Risiken	Schwere Hepatotoxizität Pankreatitis Myopathie Myokardschädigungen Entwicklung der Arzneimittelresistenzen
Fehlende Informationen	Langzeitauswirkungen von Bedaquilin auf die Mortalität Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung Anwendung bei älteren Patienten Anwendung während der Schwangerschaft Anwendung während der Stillzeit Anwendung bei HIV-koinfizierten Patienten während der antiretroviralen Therapie Anwendung bei Patienten, die starke Inhibitoren von arzneimittelabbauenden Enzymen und Transportern einnehmen. Verlängerte Behandlungsdauer

Zusammenfassung der wichtigen Risiken

Tabelle 3-21: Risikominimierende Maßnahmen / Zusammenfassung

Wichtiges identifiziertes Risiko: QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Abschnitt 4.5 der Fachinformation; • Abschnitt 4.8 der Fachinformation; • Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation; • Empfehlungen zur EKG-Überwachung, die Anwendung von SIRTURO bei Patienten mit einem oder mehr Risikofaktoren für die Verlängerung des QT-Intervalls und die Überwachung von Elektrolyten sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten; • Hinweise zur Anwendung von SIRTURO bei Patienten mit klinisch signifikanter ventrikulärer Arrhythmie oder einem QTcF-Intervall von > 500 ms (bestätigt durch Wiederholungs-EKG) sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten;

	<ul style="list-style-type: none"> • Die Empfehlung zur Durchführung eines EKG bei Synkopen ist im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten; • Warnhinweise betreffend gleichzeitige Anwendung von SIRTURO mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, sind in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Fachinformation enthalten; • Empfehlungen zur EKG (QT-Intervall)-Überwachung im Falle einer absichtlichen oder versehentlichen Überdosierung sind im Abschnitt 4.9 der Fachinformation enthalten; • Warnhinweise für Patienten, die eine abnormale Herzmessung (EKG) oder Herzinsuffizienz hatten, die eine persönliche oder familiäre Vorgeschichte eines Herzproblems haben, das als „kongenitales langes QT-Syndrom“ bezeichnet wird, oder die ohnmächtig werden, sind in den Abschnitten 2 und 4 der Gebrauchsinformation; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung der Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • STREAM Stage II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023; • MDR-TB-Krankheitsregister mehrere Länder übergreifend (TBC4002) Abschlussbericht der Studie: 2Q 2020. • Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
Wichtiges identifiziertes Risiko: Erhöhung der Transaminasen	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Abschnitt 4.8 der Fachinformation; • Abschnitt 5.3 der Fachinformation; • Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation; • Empfehlungen zur Anwendung von SIRTURO, einschließlich Dosisanpassungen, bei Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Leberinsuffizienz sind in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der Fachinformation enthalten; • Warnhinweise betreffend gleichzeitige Anwendung von SIRTURO mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln und Alkohol sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten; • Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion finden Sie im Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Empfehlungen zur Bewertung und zu Maßnahmen bei erhöhten Transaminasen sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten;

	<ul style="list-style-type: none"> • Ein Warnhinweis für Patienten, die an Lebererkrankungen leiden oder regelmäßig Alkohol trinken, ist im Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthalten; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung der Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • STREAM Stage II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023; • MDR-TB-Krankheitsregister mehrere Länder übergreifend (TBC4002) Abschlussbericht der Studie: 2Q 2020. • Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
Wichtiges potentielles Risiko: Schwere Hepatotoxizität	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Abschnitt 4.8 der Fachinformation; • Abschnitt 5.3 der Fachinformation; • Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation; • Empfehlungen zur Anwendung von SIRTURO, einschließlich Dosisanpassungen, bei Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Leberinsuffizienz sind in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der Fachinformation enthalten; • Warnhinweise betreffend gleichzeitige Anwendung von SIRTURO mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln und Alkohol sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten; • Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion finden Sie im Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Empfehlungen zur Bewertung und zu Maßnahmen bei erhöhten Transaminasen sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten; • Eine Warnhinweis für Patienten, die an Lebererkrankungen leiden oder regelmäßig Alkohol trinken, ist im Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthalten; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung der Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • STREAM Stage II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023; • MDR-TB-Krankheitsregister mehrere Länder übergreifend (TBC4002) Abschlussbericht der Studie: 2Q 2020. • Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
Wichtiges potentielles Risiko: Pankreatitis	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 5.3 der Fachinformation; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung der Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • STREAM Stage II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023; • MDR-TB-Krankheitsregister mehrere Länder übergreifend (TBC4002) Abschlussbericht der Studie: 2Q 2020. • Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
Wichtiges potentielles Risiko: Myopathie	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.8 der Fachinformation; • Abschnitt 5.3 der Fachinformation; • Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung der Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • STREAM Stage II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023; • MDR-TB-Krankheitsregister mehrere Länder übergreifend (TBC4002) Abschlussbericht der Studie: 2Q 2020. • Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
Wichtiges potentielles Risiko: Myokardschädigungen	

Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 5.3 der Fachinformation; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung der Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • STREAM Stage II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023; • MDR-TB-Krankheitsregister mehrere Länder übergreifend (TBC4002) Abschlussbericht der Studie: 2Q 2020. • Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.
Wichtiges potentielles Risiko: Entwicklung der Arzneimittelresistenzen	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation; • Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Abschnitt 5.1 der Fachinformation; • Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation; • Empfehlungen zur Einleitung und Überwachung der SIRTURO-Behandlung durch einen in der Behandlung von MDR-TB erfahrenen Arzt sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten; • Empfehlungen zur Verwendung von SIRTURO in Kombination mit mindestens 3 Arzneimitteln, für die das Isolat des Patienten <i>in vitro</i> nachweislich empfindlich ist, oder mindestens 4 Arzneimitteln, für die das Isolat des Patienten wahrscheinlich empfindlich ist, sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten; • Die Empfehlung zur Auswahl des geeigneten Kombinationsschemas ist im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten; • Die Empfehlung zur Verwendung von SIRTURO in einem geeigneten Kombinationsschema zur Verhinderung der Entwicklung einer Resistenz gegen SIRTURO ist im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten;

	<ul style="list-style-type: none"> • Ein Warnhinweis für Patienten, die die Einnahme von SIRTURO einstellen, ist im Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation enthalten; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung der Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überwachung der Arzneimittelresistenz. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • STREAM Stage II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023; • MDR-TB-Krankheitsregister mehrere Länder übergreifend (TBC4002) Abschlussbericht der Studie: 2Q 2020. <p>Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.</p>
Fehlende Informationen: Langzeitauswirkungen von Bedaquilin auf die Mortalität	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.1 der Fachinformation; • Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Abschnitt 5.1 der Fachinformation; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung der Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • STREAM Stage II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023; • MDR-TB-Krankheitsregister mehrere Länder übergreifend (TBC4002) Abschlussbericht der Studie: 2Q 2020. <p>Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.</p>
Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation; • Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Abschnitt 5.2 der Fachinformation; • Empfehlungen zur Anwendung von SIRTURO, einschließlich Dosisanpassungen bei Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Leberinsuffizienz, sind in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der Fachinformation enthalten; • Warnhinweise zur Co-Verabreichung von SIRTURO mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln und Alkohol sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten; • Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion finden Sie im Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Empfehlungen zur Bewertung und zu Maßnahmen bei erhöhten Transaminasen sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten; • Ein Warnhinweis für Patienten, die an Lebererkrankungen leiden oder regelmäßig Alkohol trinken, ist im Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthalten; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:

	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation; • Abschnitt 5.2 der Fachinformation; • Empfehlungen zur Verwendung von SIRTURO, einschließlich Dosisanpassungen bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer (Kreatinin-Clearance [CrCl] < 30 ml/min) Niereninsuffizienz oder terminaler Nierenerkrankung, sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Fehlende Informationen: Anwendung bei älteren Patienten	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation; • Abschnitt 5.2 der Fachinformation; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung der Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • STREAM Stage II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023; • MDR-TB-Krankheitsregister mehrere Länder übergreifend (TBC4002) Abschlussbericht der Studie: 2Q 2020. <p>Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.</p>
Fehlende Informationen: Anwendung während der Schwangerschaft	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 der Fachinformation; • Abschnitt 5.3 der Fachinformation; • Empfehlungen zur Anwendung von SIRTURO während der Schwangerschaft sind im Abschnitt 4.6 der Fachinformation und im Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthalten; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Fehlende Informationen: Anwendung während der Stillzeit	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 der Fachinformation; • Abschnitt 5.3 der Fachinformation; • Empfehlungen zur Anwendung von SIRTURO während der Schwangerschaft sind im Abschnitt 4.6 der Fachinformation und im Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthalten; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
Fehlende Informationen: Anwendung bei HIV-koinfizierten Patienten während einer antiretroviralen Therapie	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation; • Abschnitt 4.5 der Fachinformation; • Empfehlungen zur Co-Verabreichung von SIRTURO mit antiretroviralen Mitteln sind im Abschnitt 4.5 der Fachinformation enthalten; • Ein Warnhinweis für Patienten, die mit HIV-infiziert sind, ist im Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthalten; • Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung der Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> STREAM Stage II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023; MDR-TB-Krankheitsregister mehrere Länder übergreifend (TBC4002) Abschlussbericht der Studie: 2Q 2020. <p>Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.</p>
Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten, die starke Inhibitoren von arzneimittelabbauenden Enzymen und Transportern einnehmen	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.4 der Fachinformation; Abschnitt 4.5 der Fachinformation; Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation; Warnhinweise bezüglich der Co-Verabreichung von SIRTURO mit moderaten oder starken Cytochrom P450 (CYP)3A4 Induktoren und Inhibitoren sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten; Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung der Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> STREAM Stage II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023;

	<ul style="list-style-type: none"> MDR-TB-Krankheitsregister mehrere Länder übergreifend (TBC4002) Abschlussbericht der Studie: 2Q 2020. <p>Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.</p>
Fehlende Informationen: Verlängerte Behandlungsdauer	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2 der Fachinformation; Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation; Empfehlungen zur Einleitung und Überwachung der SIRTURO-Behandlung durch einen in der Behandlung von MDR-TB erfahrenen Arzt sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten; Empfehlung zur Dosierung ist im Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten; Rechtsform: eingeschränkte ärztliche Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine.
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung der Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> STREAM Stage II Studie Abschließende Analyse - Bericht über die klinische Studie (Clinical Study Report; CSR): 4Q 2023; MDR-TB-Krankheitsregister mehrere Länder übergreifend (TBC4002) Abschlussbericht der Studie: 2Q 2020. <p>Siehe Abschnitt II.C der Zusammenfassung für einen Überblick über den Entwicklungsplan nach der Zulassung.</p>

II.C. Entwicklungsplan nach der Genehmigung

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

Die folgenden Studien sind Bedingungen für die Zulassung:

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

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

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

Multi-Country MDR-TB Disease Registry (TBC4002) – Ein multi-Country prospektives Multi-Drogen-resistentes Tuberkulose-Patientenregister zur Überwachung der Sicherheit, Nutzung und Entstehung von Resistenzen von Bedaquilin.

Zweck der Studie: Es sollten die Wirksamkeit, Sicherheit, einschließlich Mortalität und Arzneimittelresistenz von Bedaquilin in Kombination mit dem BR bei MDR-TB-Patienten untersucht werden, gefolgt von einer behandlungsfreien Nachuntersuchung.

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Janssen-Cilag International NV. *SIRTURO[®] 100 mg Tabletten Fachinformation*. Stand: Januar 2020. 2020. <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA). *European Union Risk Management Plan (EU-RMP). Version 4.2. SIRTURO (Bedaquiline). Final for Procedure EMEA/H/C/002614/II/0033/G – Health Authority approval date 12 Dec 2019* 2019.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Entfällt.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Entfällt.

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

Entfällt.

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

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

Entfällt.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

Entfällt.