



IQWiG-Berichte – Nr. 1287

**Delamanid
(multiresistente
Lungentuberkulose) –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G21-34
Version: 1.0
Stand: 09.02.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Delamanid (multiresistente Lungentuberkulose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11
SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.11.2011

Interne Auftragsnummer

G21-34

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Min Ripoll
- Wiebke Hoffmann-Eßer
- Sarah Mostardt
- Sonja Schiller
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter

Delamanid, Tuberkulose – Lungen-, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Delamanid, Tuberculosis – Pulmonary, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A: multiresistente Lungentuberkulose bei Erwachsenen	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	7
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	8
4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B: multiresistente Lungentuberkulose bei Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg	9
4.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	9
4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
4.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	9
4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	11
4.2.1 Behandlungsdauer	11
4.2.2 Verbrauch	11
4.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	11
4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	12
4.2.5 Jahrestherapiekosten.....	12
4.2.6 Versorgungsanteile	12

5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	13
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	13
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
5.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
5.4	Kosten der Therapie für die GKV	14
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
6	Literatur	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	4
Tabelle 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)	13
Tabelle 4: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient (Anwendungsgebiete A und B) bezogen auf ein Jahr	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Delamanid ist ein Arzneimittel zur Behandlung der multiresistenten Lungentuberkulose bei Erwachsenen (Anwendungsgebiet A). Außerdem ist Delamanid indiziert zur Behandlung der multiresistenten Lungentuberkulose bei Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg (Anwendungsgebiet B). Delamanid ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Im Folgenden werden die Bewertungen für das jeweilige Anwendungsgebiet getrennt dargestellt.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A: multiresistente Lungentuberkulose bei Erwachsenen

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die multiresistente pulmonale Tuberkulose beschreibt der pU nachvollziehbar und plausibel.

Der pU charakterisiert die Zielpopulation korrekt gemäß Fachinformation [2]. Demnach ist Delamanid zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose bei Erwachsenen indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt sind.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
Ausgangsbasis	Patientinnen und Patienten mit multiresistenter Tuberkulose im Jahr 2021 in Deutschland	98
1	Erwachsene mit multiresistenter Tuberkulose (93,2 % bis 100 %)	91–98
2	Erwachsene mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (72,2 % bis 77,3 %)	66–76
3	GKV-Anteil (88 %)	56–67
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Ausgangsbasis

Der pU gewinnt Informationen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit multiresistenter Tuberkulose aus einem Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2019 [3]. Die Tuberkulose gehört zu den meldepflichtigen Erkrankungen in Deutschland. Der pU beschreibt, dass Erhebungen zur Prävalenz für Deutschland nicht vorliegen beziehungsweise nicht realistisch abbildbar seien und entnimmt der Quelle Angaben zur Anzahl der gemeldeten Fälle neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit multiresistenter Tuberkulose in den Jahren 2010 bis 2019. Er berechnet

basierend auf diesen Angaben eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate in Höhe von 6,34 %. Unter der Annahme, dass diese Wachstumsrate in den beiden nachfolgenden Jahren konstant bleibt, geht der pU von 98 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit multiresistenter Tuberkulose im Jahr 2021 in Deutschland aus.

Schritt 1: Erwachsene mit multiresistenter Tuberkulose

Der pU gibt an, dass von den prognostizierten 98 Fällen in Deutschland Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren einen Anteil von 2,3 % ausmachen. Diesen Anteil entnimmt der pU dem Bericht des RKI zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2019 [3]. Dort wird angegeben, dass Angaben zur Resistenztestung für 88 erkrankte Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren übermittelt wurden. Eine multiresistente Tuberkulose wurde bei 2 Kindern bzw. Jugendlichen (2,3 %) diagnostiziert.

Der pU geht davon aus, dass dieser Anteil auf das Jahr 2021 übertragbar ist und berechnet daher eine Anzahl von 96 Fällen im Erwachsenenalter mit multiresistenter Tuberkulose.

Um die Unsicherheit bei der Berechnung des Anteils der Kinder und Jugendlichen mit multiresistenter Tuberkulose zusätzlich zu adressieren, zieht der pU die minimalen und maximalen Anteile der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen aus den Berichten des RKI zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland der Jahre 2012 bis 2019 heran (0 % [4] bis 6,8 % [5]) und berechnet somit eine Spanne von 91 bis 98 Erwachsenen mit multiresistenter Tuberkulose.

Schritt 2: Erwachsene mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose

Dem Bericht des RKI für das Jahr 2019 [3] ist zu entnehmen, dass in 4756 Fällen Angaben zum hauptsächlich von Tuberkulose betroffenen Organsystem vorliegen. Von diesen liegt in 1321 Fällen (27,8 %) eine extrapulmonale Tuberkulose vor. Um die Unsicherheit dieses Anteils zu adressieren, entnimmt der pU wiederum die minimalen und maximalen Anteile der pulmonalen Manifestationen aus den Berichten des RKI zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland der Jahre 2012 bis 2019 und gibt zusätzlich eine Spanne von 22,7 % [6] bis 27,8 % [3] an. Entsprechend reduziert der pU die in Schritt 1 berechnete Patientenzahl um diesen Anteil, um die Zahl derjenigen mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose zu errechnen. Unter der Annahme des pU, dass sich dieser Anteilswert sowohl auf die multiresistente pulmonale Tuberkulose als auch auf das Jahr 2021 übertragen lässt, ergeben sich 69 (66 bis 76) Fälle im Erwachsenenalter mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose.

Schritt 3: Anwendung des GKV-Anteils

Ausgehend von einem erwarteten Anteil von 88 % gesetzlich Versicherter [7,8] berechnet der pU insgesamt eine Anzahl von 61 Fällen im Erwachsenenalter mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose in der GKV-Zielpopulation. Insofern der pU die Spannen in Schritten 1 und 2 berücksichtigt, berechnet er insgesamt eine Spanne von 56 bis 67 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist weitestgehend nachvollziehbar. Allerdings werden nur inzidente Fälle berücksichtigt, und es ist unklar, in wieweit sich durch den Einbezug prävalenter Fälle deutlich mehr Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ergeben würden. Weitere Unsicherheiten werden im Folgenden adressiert:

Zur Ausgangsbasis

Die Tuberkulose gehört zu den meldepflichtigen Erkrankungen in Deutschland, und es ist nachvollziehbar, dass der pU RKI-Berichte zugrunde legt. Dennoch kann die Datengrundlage Limitationen aufgrund von unvollständigen Fallmeldungen aufweisen. Auch können bei gemeldeten Fällen Informationen, beispielsweise zum Resistenzstatus des Erregers oder zum Behandlungsergebnis fehlen.

Der pU berechnet basierend auf den Angaben zur Anzahl der gemeldeten Fälle neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit multiresistenter Tuberkulose in den Jahren 2010 bis 2019 eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate in Höhe von 6,34 %. Die Fallzahlen der multiresistenten Tuberkulose schwanken im Jahresverlauf und sind seit dem Jahr 2016 tendenziell rückläufig. Inzwischen ist ein aktueller RKI-Bericht für das Jahr 2020 [9] erschienen und unter Einbezug der Angaben in diesem Bericht würden sich für das Jahr 2021 unter Beibehaltung der vom pU verwendeten Methode weniger Patientinnen und Patienten ergeben. Allerdings ist unklar, ob sich dieser Trend in den nächsten Jahren fortsetzen wird.

Zu Schritt 1

Aus den Angaben des RKI, dass bei 2 von den 88 getesteten erkrankten Kindern (2,3 %) eine multiresistente Tuberkulose diagnostiziert wurde, leitet der pU ab, dass 2,3 % der Patientinnen und Patienten mit neu entdeckter multiresistenter Tuberkulose Personen unter 18 Jahren sind. Diese Ableitung, sowie die angegebene Spanne von 0 % bis 6,8 % sind methodisch nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus beziehen sich die Angaben des RKI nur auf Kinder und Jugendliche, die jünger als 15 Jahre sind.

In früheren Verfahren zu multiresistenter pulmonaler Tuberkulose mit ähnlichem Anwendungsgebiet [10,11] wurden auf Basis einer Sonderauswertung des RKI deutlich höhere Anteile für Kinder und Jugendliche für das Jahr 2017 berichtet.

Zu Schritt 2

Der pU trifft zudem die Annahme, dass sich der Anteil der Fälle mit pulmonaler Tuberkulose an allen Fällen mit Tuberkulose auf Erwachsene mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose übertragen lässt. Das Ausmaß der Unsicherheit, das aus diesem Vorgehen resultiert, kann ebenfalls anhand der Angaben in Modul 3 A des Dossiers nicht abschließend beurteilt werden.

Einordnung in vorherige Verfahren und Gesamtbewertung

Im Vergleich zu vorangegangenen Dossiers mit ähnlichem Anwendungsgebiet multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [12-14], in denen vor allem die Altersverteilung jeweils aus einer Anfrage an das RKI zugrunde gelegt wurden, wird im vorliegenden Dossier für die Herleitung der Altersangaben die öffentliche Publikation des RKI [3] verwendet. Der hieraus entnommene Anteilswert für Kinder mit multiresistenter Tuberkulose ist allerdings methodisch nicht nachvollziehbar (siehe Bewertung zu Schritt 1).

Laut Fachinformation [2] wird Delamanid angewendet, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann. Diese Einschränkung berücksichtigt der pU bei der Bestimmung der Zielpopulation nicht.

Im Vergleich zum Wirkstoff Bedaquilin, der laut der aktuellen Empfehlungen der World Health Organization für die multiresistente Tuberkulose als priorisierte Substanz in die Gruppe A aufgenommen worden ist, gehört das zu bewertende Arzneimittel Delamanid zur Gruppe C [15]. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten mit den Wirkstoffen der Gruppen A und B erfolgreich behandelt werden können und noch einen Wirkstoff der Gruppe C benötigen.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten ist die vom pU angegebene Spanne der Fallzahlen in der GKV-Zielpopulation in der Gesamtschau unsicher.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate von 6,34 % für die Inzidenz in den nächsten 5 Jahren aus. Die Berechnung des pU erfolgte über die Summe der Patientinnen und Patienten mit multiresistenter Tuberkulose und bezieht sich auf die Jahre 2010 bis 2019. Er weist darauf hin, dass die Prognose mit Unsicherheit behaftet ist und die Übertragung der empirisch ermittelten mittleren Wachstumsrate auf die künftigen Jahre im Sinne einer Schätzung einzuordnen ist.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation. Laut Fachinformation wird Delamanid 2-mal täglich mit jeweils 100 mg über 24 Wochen verabreicht [2].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 wieder. Die vom pU dargestellten Kosten von Delamanid sind überschätzt, weil der pU weder den Apothekenrabatt noch den Herstellerrabatt veranschlagt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation [2] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Delamanid Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 25 200,98 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten sind überschätzt, weil der pU weder den Apothekenrabatt noch den Herstellerrabatt veranschlagt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU benennt anhand der Fachinformation [2] die Kontraindikationen von Delamanid. Er geht davon aus, dass weniger Patientinnen und Patienten als die zuvor berechnete Zielpopulation mit Delamanid behandelt werden. Das begründet er mit einer patientenindividuellen Therapie auf Grundlage der Resistenztestung.

4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B: multiresistente Lungentuberkulose bei Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg

4.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die multiresistente pulmonale Tuberkulose beschreibt der pU nachvollziehbar und plausibel.

Der pU charakterisiert die Zielpopulation korrekt gemäß Fachinformation [2]. Demnach ist Delamanid zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann. Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten [2].

4.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt sind.

Tabelle 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
Ausgangsbasis	Patientinnen und Patienten mit multiresistenter Tuberkulose im Jahr 2021 in Deutschland	98
1	Kinder und Jugendliche mit multiresistenter Tuberkulose (2,3 %)	2
2	Kinder und Jugendliche mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (72,2 % bis 77,3 %)	2
3	GKV-Anteil (88 %)	1–3
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Ausgangsbasis

Der pU legt wiederum den Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2019 [3] zugrunde und gewinnt Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit multiresistenter Tuberkulose mit demselben Vorgehen, das bereits in Abschnitt 3.1.2 dargestellt wurde. Er geht von 98 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit multiresistenter Tuberkulose im Jahr 2021 in Deutschland aus.

Schritt 1: Kinder und Jugendliche mit multiresistenter Tuberkulose

Der pU nimmt wiederum auf Grundlage des Berichts des RKI zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2019 [3] an, dass von den prognostizierten 98 Fällen in Deutschland Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren einen Anteil von 2,3 % ausmachen (siehe Abschnitt 3.1.2). Weiterhin geht er davon aus, dass dieser Anteil auf das Jahr 2021 übertragbar ist und berechnet daher eine Anzahl von 2 Kindern und Jugendlichen mit multiresistenter Tuberkulose.

Schritt 2: Kinder und Jugendliche mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose

Der pU nimmt für den Anteil der Kinder und Jugendlichen mit einer extrapulmonalen multiresistenten Tuberkulose wiederum auf Grundlage des Berichts des RKI für das Jahr 2019 einen Anteilswert von 27,8 % an [3] und berücksichtigt wiederum zusätzlich die minimalen und maximalen Anteile der pulmonalen Manifestationen aus den Berichten des RKI der Jahre 2012 bis 2019 (22,7 % [6] bis 27,8 % [3], vergleiche Abschnitt 3.1.2). Entsprechend reduziert der pU die in Schritt 1 berechnete Patientenzahl um diesen Anteil, um die Zahl derjenigen mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose zu errechnen. Unter der Annahme des pU, dass sich dieser Anteilswert sowohl auf die multiresistente pulmonale Tuberkulose als auch auf das Jahr 2021 übertragen lässt, ergibt sich eine Anzahl von 2 Kindern und Jugendlichen mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose.

Schritt 3: Anwendung des GKV-Anteils

Ausgehend von einem Anteil von 88 % gesetzlich Versicherter [7,8] berechnet der pU insgesamt eine Anzahl von 2 Kindern und Jugendlichen mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose bzw. unter Berücksichtigung der Spanne in Schritt 2 eine Anzahl von 1 bis 3 Kindern und Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist weitestgehend nachvollziehbar. Die bereits in Abschnitt 3.1.2 zur Ausgangsbasis, Schritt 1, Einordnung in vorherige Verfahren sowie im Rahmen der Gesamtbewertung adressierten Aspekte kommen hier gleichermaßen zum Tragen.

Zudem trifft der pU in Schritt 2 die Annahme, dass sich der Anteil der Fälle mit pulmonaler Tuberkulose an allen Fällen mit Tuberkulose auf Kinder und Jugendliche mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose übertragen lässt. Das Ausmaß der Unsicherheit, das aus diesem Vorgehen resultiert, kann ebenfalls anhand der Angaben in Modul 3 B des Dossiers nicht abschließend beurteilt werden.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten ist die vom pU angegebene Spanne der Fallzahlen in der GKV-Zielpopulation in der Gesamtschau unsicher.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer konstanten durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate von 6,34 % für die Inzidenz in den nächsten 5 Jahren aus. Die Berechnung des pU erfolgte über die gesamten Patientinnen und Patienten mit multiresistenter Tuberkulose und bezieht sich auf die Jahre 2010 bis 2019. Er weist darauf hin, dass die Prognose mit Unsicherheit behaftet ist und die Übertragung der empirisch ermittelten mittleren Wachstumsrate auf die künftigen Jahre im Sinne einer Schätzung einzuordnen ist.

4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

4.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation [2].

4.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Delamanid bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bis < 50 kg und ≥ 50 kg entsprechen der Fachinformation [2]. Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bis < 50 kg erhalten 2-mal täglich 50 mg. Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg erhalten 2-mal täglich 100 mg Delamanid über 24 Wochen.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Delamanid bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 20 kg sowie mit einem Körpergewicht von ≥ 20 kg bis < 30 kg entsprechen nicht der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Delamanid 25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [16] auf die in der Fachinformation [2] verwiesen wird:

- Der vom pU veranschlagte Verbrauch für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 10 kg bis < 20 kg (1-mal 25 mg täglich) weicht vom Verbrauch laut Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Delamanid (2-mal 25 mg täglich [16]) ab.
- Der vom pU veranschlagte Verbrauch für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 20 kg bis < 30 kg (2-mal 25 mg täglich) weicht vom Verbrauch laut Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Delamanid (2-mal 25 mg morgens und 1-mal 25 mg abends täglich [16]) ab.

4.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 wieder. In der Lauer-Taxe ist ausschließlich die Dosierung 50 mg zu finden. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von < 30 kg ist jedoch Delamanid 25 mg Tabletten zur Herstellung

einer Suspension einzunehmen. Der pU gibt an, dass die 25 mg-Tablette nicht erhältlich sein wird. Er berechnet jedoch die Jahrestherapiekosten für diese Patientinnen und Patienten, indem er implizit von einer Halbierung der Tabletten mit 50 mg ausgeht. Dies ist nicht nachvollziehbar, da sich eine Teilbarkeit der Tabletten der Fachinformation [2] nicht entnehmen lässt.

Insgesamt wurden die vom pU dargestellten Kosten von Delamanid überschätzt, weil der pU weder den Apothekenrabatt noch den Herstellerrabatt veranschlagt.

4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation [2] und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [16] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

4.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt insgesamt für Delamanid Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 3150,12 € bis 25 200,98 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg bis < 50 kg und ≥ 50 kg sind überschätzt, weil der pU weder den Apothekenrabatt noch den Herstellerrabatt veranschlagt.

Die vom pU dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 20 kg und ≥ 20 kg bis < 30 kg können nicht bewertet werden, da bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von < 30 kg laut Fachinformation [2] Delamanid 25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zur Anwendung kommen sollten, sich die Kosten hierfür aber der Lauer-Taxe nicht entnehmen lassen.

4.2.6 Versorgungsanteile

Der pU benennt anhand der Fachinformation [2] die Kontraindikationen von Delamanid. Er geht davon aus, dass weniger Patientinnen und Patienten als die zuvor berechnete Zielpopulation bedingt durch die hochgradig patientenindividuelle Therapie auf Grundlage der Resistenztestung mit Delamanid behandelt werden.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Delamanid ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgende Anwendungsgebiete:

Anwendungsgebiet A

Delamanid ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose bei Erwachsenen indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.

Anwendungsgebiet B

Delamanid ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose bei Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

5.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Delamanid	Erwachsene mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	56–67	Unter Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten sind die vom pU angegebenen Spannen der Fallzahlen in der GKV-Zielpopulation in der Gesamtschau unsicher.
	Kinder und Jugendliche mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg	1–3	
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 4: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient (Anwendungsgebiete A und B) bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Delamanid	Erwachsene mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	25 200,98	0	0	25 200,98	Die Angabe ist überschätzt, da Apotheken- sowie Herstellerrabatt nicht veranschlagt wurden.
	Kinder und Jugendliche (≥ 10 kg bis < 20 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	k. A. ^b	0	0	3 150,12	Die Kostenangaben sind nicht bewertbar, weil Angaben in der Lauer-Taxe zu den Tabletten mit 25 mg zur Herstellung einer Suspension fehlen.
	Kinder und Jugendliche (≥ 20 kg bis < 30 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	k. A. ^b	0	0	6 300,25	
	Kinder und Jugendliche (≥ 30 kg bis < 50 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	12 600,49	0	0	12 600,49	Die Angabe ist überschätzt, da Apotheken- sowie Herstellerrabatt nicht veranschlagt wurden.
	Kinder und Jugendliche (≥ 50 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	25 200,98	0	0	25 200,98	Die Angabe ist überschätzt, da Apotheken- sowie Herstellerrabatt nicht veranschlagt wurden.
a. Angaben des pU b. Laut pU wird die 25 mg Tablette nicht kommerzialisiert. In der Lauer-Taxe findet sich zum Stichtag 15.09.2021 kein Eintrag dazu. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Otsuka. Delyba 50 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 29.10.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2019.pdf?__blob=publicationFile.
4. Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2014 [online]. 2015 [Zugriff: 13.01.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2014.pdf?__blob=publicationFile.
5. Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2016 [online]. 2017 [Zugriff: 13.01.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2016.pdf?__blob=publicationFile.
6. Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2012 [online]. 2013 [Zugriff: 13.01.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2012.pdf?__blob=publicationFile.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Altersgruppen [online]. 2021 [Zugriff: 29.10.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/_inhalt.html.
9. Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 13.01.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2020.pdf?__blob=publicationFile.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bedaquillin (multiresistente Tuberkulose: Jugendliche ab 12 Jahren): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/G20-02_Bedaquillin_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bedaquilin (multiresistente Tuberkulose): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/G19-01_Bedaquilin_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
12. Janssen-Cilag. Bedaquilin (Sirturo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/676/#dossier>.
13. Janssen-Cilag. Bedaquilin (Sirturo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 18.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/520/#dossier>.
14. Janssen-Cilag. Bedaquilin (Sirturo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/433/#dossier>.
15. Otto-Knapp R, Knappik M, Hacker B et al. [The New WHO Guidelines for Rapid Diagnostics and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis Commented for Germany, Austria and Switzerland]. Pneumologie 2020; 74(11): 742-749. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1266-5207>.
16. European Medicines Agency. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 2021 [Zugriff: 29.10.2021]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152812/anx_152812_de.pdf.