|  |
| --- |
| **Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?** |
| Dieser Antrag wurde durch Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) e. V. im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) und der der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI)vorformuliert. |

|  |
| --- |
| **Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode** |
| Bedaquilin |

|  |
| --- |
| **Alternative Bezeichnung(en) der Methode**  |
| Sirturo® |

|  |
| --- |
| **Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?**  |
| nein |

|  |
| --- |
| **Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2023 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?** |
| [Ja/nein ankreuzen. Bei ja Nummer aus Liste auswählen] |

|  |
| --- |
| **Beschreibung der neuen Methode** |
| WirkweiseBedaquilin ist ein Medikament zur Behandlung der multiresistenten (MDR) Tuberkulose (TB). Der Wirkstoff hemmt spezifisch die mykobakterielle ATP (Adenosin-5'-triphosphat)-Synthase. Dieses Enzym ist essenziell zur Energiegewinnung bei Mycobacterium tuberculosis, das Bakterium, welches Tuberkulose auslöst. Durch die Hemmung der ATP-Synthase werden sowohl in sich teilenden als auch in sich nicht teilenden Tuberkulosebakterien bakterizide Effekte erzielt. EvidenzlageIn einer Hauptstudie wurden Patienten mit multiresistenter Tuberkulose, die die Lunge betraf, untersucht. Dabei wurde Bedaquilin als Zusatztherapie zu einer Kombinationsbehandlung aus anderen Standard-Tuberkulosearzneimitteln gegeben. Diese Patientengruppe wurde mit einer Placebogruppe verglichen. Nach 24 Wochen wurden 79 % der mit Bedaquilin behandelten Patienten negativ auf die Bakterien im Sputum getestet, während es in der Placebogruppe 58 % waren. Die durchschnittliche Dauer, bis im Sputum keine Bakterien mehr enthalten waren, betrug bei Bedaquilin Patienten 83 Tage, während es in der Placebo Gruppe 125 Tage waren.Im Amendment vom 19.09.2023 zur Sk2-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter [1] wird primär die Option der MDR-TB-Therapie mit verkürzter Dauer von mindestens 6 Monaten mit Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin (BPaLM) als festgelegte und nicht veränderbare Medikamentenkombination empfohlen, wenn die Voraussetzungen dafür erfüllt werden können. Wenn die Voraussetzungen für BPaLM nicht erfüllt werden können, wird eine individualisierte MDR-TB-Therapie über im Regelfall 18 Monate mit Medikamenten der WHO-Gruppen A-C empfohlen, die bisher in der Leitlinie als Standard empfohlen wurde (Bedaquilin wird vorrangig in der Medikamentengruppe A eingeordnet (siehe Tabelle). Die MDR-TB-Therapie mit BPaLM wird ebenfalls von der WHO empfohlen. Grundlage war die randomisierte, kontrollierte Phase II-III-Studie TB-PRACTECAL [2, 3]. Hier konnte die Wirksamkeit und Sicherheit unter verkürzter Therapiedauer (6 Monate) nachgewiesen werden. 89 % der Patienten konnten in der BPaLM-Gruppe geheilt werden (vs. 52 %. in der Patientengruppe, die die bisherige Standardtherapie erhielten). Die Therapie war mit 19% höhergradigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) gegenüber 59% UAWs in der Vergleichsgruppe verschiedener vor 2022 WHO-empfohlener Kombinationstherapien deutlich verträglicher.Tabelle nach WHO [4]:

|  |  |
| --- | --- |
| **WHO-Gruppe** | **Medikamente (WHO-Abkürzung)** |
| **Gruppe A** | Bedaquilin (Bdq)Levofloxacin (Lfx) / Moxifloxacin (Mfx)Linezolid (Lzd) |
| **Gruppe B** | Clofazimin (Cfz)Terizidon (Trd) |
| **Gruppe C** | Amikacin (Am)Delamanid (Dlm)Ethambutol (E)Imipenem – Cilastin (Ipm-Cln)/ Meropenem (Mpm) Para-Aminosalicylsäure (PAS)Protionamid (Pto)Pyrazinamid (Z) |

Anwendung und Dosierung Bedaquilin liegt in Tablettenform vor mit je 20 mg oder 100 mg Bedaquilin pro Tablette.Erwachsene (18 Jahre und älter), sowie Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren ab einem Körpergewicht von 30 kg: 400 mg oral, einmal täglich in Woche 1 bis 2 und 200 mg oral, dreimal pro Woche in Woche 3 bis 24.Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 15 kg bis weniger als 20 kg:160 mg oral, einmal täglich in Woche 1 bis 2 und 80 mg, dreimal pro Woche in Woche 3 bis 24Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 kg bis weniger als 30 kg:400 mg oral, einmal täglich und 200 mg oral, dreimal pro Woche |

|  |
| --- |
| **Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?** |
| Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar. |

|  |
| --- |
| **Anmerkungen zu den Prozeduren** |
| Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar. |

|  |
| --- |
| **Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?** |
| Sirturo (Wirkstoff: Bedaquilin) ist seit dem 05. März 2014 über die EMA zugelassen und wird auf dem deutschen Markt vermarktet. Bedaquilin ist bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Tuberkulose (TB) und Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin (multiresistene (MDR) TB) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie (MDR-TB)] indiziert, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oderUnverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. In Kombination ist Bedaquilin mit Pretomanid und Linezolid zur Behandlung der folgenden Indikationen zugelassen:- Erwachsene mit pulmonaler TB durch *Mycobacterium tuberculosis* mit Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin (multiresistente (MDR) TB), bei denen eine Unverträglichkeit der Tuberkulosebehandlung oder ein Nichtansprechen auf die Standardtherapie vorliegt.- Erwachsene mit pulmonaler Tuberkulose (TB) durch *Mycobacterium tuberculosis* mit MDR-TB und zusätzlichen Resistenzen gegen Fluorchinolone (prä-extensive (prä-XDR TB)) und / oder einen injizierbaren Zweitlinien-WirkstoffBedaquilin wird nach deutschen Empfehlungen und den Empfehlungen der WHO [1, 4] als wirksamstes Medikament bei allen Fällen von MDR-TB und Rifampicin-Resistenz in der Kombination BPalM und in der individuell zusammengestellten MDR-TB-Therapie angewendet. Die empfehlungsgerechte Anwendung in der Praxis geht damit über die Zulassungsindikationen hinaus.  |

|  |
| --- |
| **Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?** |
| Die neue Methode / Therapiekombination BPaLM, in welcher Bedaquilin essentieller Bestandteil ist, löst den bisher in den Leitlinien empfohlenen Standard der MDR-TB-Therapie, einer individualisierten MDR-TB-Therapie über im Regelfall 18 Monate mit Medikamenten der WHO-Gruppen A-C, ab. Der alte Standard der individualisierten MDR-TB-Therapie sollte leitliniengerecht nur noch in definierten Ausnahmesituationen zum Einsatz kommen (siehe Amendment der Sk2-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter [1]), z.B. bei zusätzlichen Resistenzen (z.B. prä-XDR) oder ausgedehnter Erkrankung. Auch für diese längere Therapiealternative wird in der Regel Bedaquilin verwendet. |

|  |
| --- |
| **Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?** |
| Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie mit Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin (BPaLM) zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter Tuberkulose wird seit 19. September 2023 in deutschen Leitlinien empfohlen [1]. Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten Phase II-III-Studie TB-PRACTECAL [2, 3]. In dieser Studie konnte die Wirksamkeit und Sicherheit unter verkürzter Therapiedauer von sechs Monaten nachgewiesen werden. Es konnten 88 % der Patientinnen und Patienten in der BPaLM-Gruppe geheilt werden, während es in der Patientengruppe, die die im Studienzeitraum von der WHO empfohlenen 9-20-monatigen Standardtherapien erhielten, 59 % waren [2, 3]. Neben einer verkürzten Therapiedauer und besseren Heilungschancen ist diese Therapieform mit 23% gegenüber 48% schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen im WHO-Vergleichsarm deutlich besser verträglich. Die Verträglichkeit ist eine häufige Ursache für Therapieabbrüche, daher trägt BPaLM nicht nur zu einer Patienten-zentrierten Therapie bei, sondern verbessert auch Therapieadhärenz. Entsprechend des Designs der Studie als Nicht-Unterlegenheitsstudie ist die Wirksamkeit des BPaLM Regimes mindestens genauso gut wie die bisherige Standardtherapie. Wegen der deutlich besseren Therapieergebnisse musste die Patientenrekrutierung der PRACTECAL-Studie aus ethischen Gründen vorzeitig beendet werden.Therapieabbrüche waren unter BPaLM mit 8% gegenüber 37% deutlich seltener. Auch in deutschen TB-Therapiezentren sind die Therapieergebnisse der längeren Therapie unzureichend, da die längere mindestens 18-monatigen Therapie in bis zu 25% der Fälle nicht nachvollziehbar zu Ende geführt werden konnte [5]. Die vorzeitige Beendigung der TB-Therapie kann zu Rückfällen und damit zur Weiterverbreitung der multiresistenten Erreger beitragen. Daher stellt die neue Therapie einen deutlichen Fortschritt gegenüber der aktuellen Standardtherapie dar.  |

|  |
| --- |
| **Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?** |
| Die komplexen und häufig weit fortgeschrittenen Erkrankungen bei medikamentenresistenter TB benötigen eine stationäre Einleitung der Behandlung oft unter Isolationsbedingungen. Eine häusliche Isolation ist in der Regel aufgrund der Begleitumstände nicht möglich. Der Übergang in die ambulante Versorgung ist nach deutscher Leitlinie erst möglich, wenn eine wirksame Therapie vollständig etabliert ist, das klinische und mikrobiologische Ansprechen gesichert ist, die Verträglichkeit der Therapie dies zulässt und eine qualitativ hochwertige ambulante Betreuung nach Entlassung sichergestellt ist. Dies ist in der Regel erst nach mehreren Wochen bis Monaten der Fall. In der TB-PRACTECAL-Studie gab es Hinweise auf einer höhere Bakterizidie durch BPaLM, was die Ansteckungsfähigkeit schneller reduzieren und damit ebenfalls zur Infektionskontrolle beitragen kann. Die Verweildauer im Krankhaus hängt von der in den meisten Fällen von MDR-TB von der Infektiosität und den damit verbundenen Risiken ab. Nach deutschen Empfehlungen muss mindestens eine negative Sputumkultur abgewartet werden [6]. Daher wird in der Regel mit einem stationären Aufenthalt von mindestens 8 Wochen gerechnet. Die bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit von BPALM erhöht die Chancen für eine zeitnahe Entlassung nach diesem Zeitraum. In einigen Fällen können die Möglichkeiten für eine häusliche Isolation vor Ablauf der 8 Wochen durch die gute Verträglichkeit von BPaLM verbessert werden.  |

|  |
| --- |
| **Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?** |
|  2014 innerhalb der 18-monatigen individualisierten Therapie; 2023 in der Medikamentenkombination BPaLM |

|  |
| --- |
| **Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
| EMA-Zulassung: 31.07.2020 |

|  |
| --- |
| **Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?** |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?** |
| MDR-TB wird in allen derzeit etwa 60 pneumologischen und infektiologischen Kliniken des deutschen MDR-TB-Netzwerks behandelt, aufgrund der geringen Fallzahlen in einigen Kliniken unregelmäßig. Umfragen im Netzwerk haben eine hohe Akzeptanz für die neue Therapieempfehlung zur Behandlung mit BPaLM gezeigt, so dass mit vermehrtem Einsatz bei mindestens 50% der Fälle zu rechnen ist.  |

|  |
| --- |
| **Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2022 oder in 2023 mit dieser Methode behandelt?** |
| In 2022 |
| [bitte ergänzen] |
| In 2023 |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2024 mit dieser Methode zu behandeln?** |
| [bitte ergänzen] |
| **Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?** |
| SachkostenDie Kosten der bisherigen Standardtherapie (individualisierte MDR-TB-Therapie über 18 Monate) sind je nach Therapie variabel. Beispielhaft kann auf Basis der häufig eingesetzten Kombination Bedaquilin, Levofloxacin, Linezolid, Clofazimin und Terizidon von Gesamtkosten in Höhe von ca. 40.470 € ausgegangen werden.Durch die Gabe von Bedaquilin entstehen Kosten in Höhe von ca. 29.600 € bei sechs Monaten Therapie (Schätzung auf Basis von Klinikapotheken). Die Gesamtkosten für die kürzere Kombinationstherapie BPaLM betragen nach Schätzung von Klinikapotheken ca. 49.930 € für sechs Monate MDR-TB-Therapie. 96% der Kosten werden dabei durch Bedaquilin und Pretomanid verursacht.Durch das kürzere Therapieregime entstehen durch die neue Methode (Therapie) Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren (Therapie) in Höhe von ca. 9.460 € pro Patientin / Patienten. Jährlich werden entsprechend der Inzidenz von MDR- / XDR-Tb mit 150 – 200 Patientinnen und Patienten gerechnet, die mit der o.g. Therapiekombination behandelt werden müssen.Die Mehrkosten sind ungleich über die Therapie verteilt. Während der regelhaft notwendigen stationären Einleitung der MDR-TB-Therapie ist insbesondere in den ersten 2 Wochen mit hohen Kosten zu rechnen, da Bedaquilin in diesem Zeitraum aufdosiert werden muss. In dieser Zeit ist mit Tagestherapiekosten von 612 Euro für die 18-monatige individualisierte Therapie und 704 Euro für BPaLM zu rechnen. Die Tagestherapiekosten übersteigen insbesondere in den ersten 2 Wochen deutlich die DRG-Fallpauschalen für Tuberkulose (s.u.) ohne die Kosten für Unterbringung und Pflege zu berücksichtigen. Damit ist die Behandlung einer MDR-TB durch die Medikamentenkosten im stationären Bereich nicht kostendeckend durchzuführen. Tagesgleiche Entgelte bei längerem stationärem Aufenthalt werden lokal verhandelt und bleiben in der Regel unter den Tagestherapiekosten. PersonalkostenPatientinnen und Patienten mit MDR-TB haben in bis zu 90% der Fälle einen Migrationshintergrund [5] und leben oft in prekären sozialen Verhältnissen. Dies führt zu einem hohen sozialmedizinischen Betreuungsbedarf und zur Notwendigkeit einer professionellen Sprachmittlung. Ohne diesen Personaleinsatz steigt das Risiko für einen Therapieabbruch. Für die Applikation: ca. 5 bis 10 Minuten bei überwachter Einnahme (PD). |
|  |

|  |
| --- |
| **Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?** |
| E76A, E76B, E76C |

|  |
| --- |
| **Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?** |
| Die MDR-TB-Fallzahl lag im Jahr 2022 bei 166 Fällen und in den 10 vorhergehenden Jahren im Durchschnitt bei 98 Fällen. Eine Ursache für den deutlichen Anstieg ist die Migration im Rahmen des Ukrainekrieges. Daten aus den Jahren des Syrienkrieges zeigen, dass ein solcher Anstieg der Fallzahlen abhängig von den politischen Entwicklungen in den Folgejahren langsam wieder zurückgehen kann.Für das Datenjahr 2022 sollten aus den Kalkulationshäusern Kostendaten für den Einsatz vorliegen. Wir vermuten, dass Fallzahlen zu klein waren, als dass genügend Kosten- und Leistungsinformationen aus den Krankenhäusern vorliegen, um damit eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2024 zu ermöglichen. Zudem existiert kein OPS-Kode, weshalb eine patientenspezifische Rückverfolgung nicht möglich ist. Die Medikamentenkosten können mit den o.g. Fallpauschalen oder tagesgleichen Entgelten allein nicht ausreichend abgebildet werden und Bedaquilin ist im Zusatzentgelte-Katalog 2024 nicht enthalten. Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer Unterfinanzierung in den betroffenen DRGs. Das jetzige G-DRG-Fallpauschalensystem befördert eine Behandlung einer nicht-resistenten Tuberkulose mit geringen Medikamentenkosten und vernachlässigt die Arzneimittelkosten in der Behandlung resistenter Tuberkulosen. Dieser Fehlanreiz kann dazu führen, dass die Versorgungsstrukturen von komplizierteren, medikamentenresistenten Fällen vernachlässigt werden, weil sie nicht kostendeckend sind.Die Kostendeckung für die stationäre Therapie mit diesem wichtigen und gut verträglichen Medikament ist daher für die Versorgung der resistenten Tuberkuloseformen und der Vermeidung der Verbreitung von resistenten Tuberkuloseerregern essentiell. |

Reference List

1. Otto-Knapp, R., et al., *Therapie bei MDR-, prä-XDR-, XDR-Tuberkulose und Rifampicin- Resistenz oder bei Medikamentenunverträglichkeit gegenüber mindestens Rifampicin - Amendment vom 19.09.2023 zur S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter.* Pneumologie, 2024. **78**(1): p. 35-46.

2. Nyang'wa, B.T., et al., *A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis.* N Engl J Med, 2022. **387**(25): p. 2331-2343.

3. Nyang'wa, B.T., et al., *Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial.* Lancet Respir Med, 2024. **12**(2): p. 117-128.

4. World Health Organization, *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.* 2022.

5. Otto-Knapp, R., et al., *Long-term multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis treatment outcome by new WHO definitions in Germany.* Eur Respir J, 2022. **60**(5).

6. Witte, P., et al., *[Tuberculosis Infection Control & Hygiene - Recommendations of the DZK].* Pneumologie, 2023. **77**(12): p. 983-1000.