|  |
| --- |
| **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 das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) e. V. im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) vorformuliert. |

|  |
| --- |
| **Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode** |
| Pretomanid |

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

|  |
| --- |
| **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** |
| Auf Grundlage der randomisierten, kontrollierten Phase II-III-Studie TB-PRACTECAL wird in internationalen Leitlinien und seit 19. September 2023 auch in deutschen Leitlinien für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter Tuberkulose die Kombinationstherapie mit Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin (BPaLM) empfohlen (siehe Amendment vom 19.09.2023 zur Sk2-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter [1]). Dabei wird der Einsatz von BPaLM international und nach deutscher Empfehlung über die Zulassungsindikation hinaus grundsätzlich für alle MDR-TB-Fälle [2], insbesondere ohne zusätzliche Resistenzen und Unverträglichkeiten [1] empfohlen.  Dieser Antrag bezieht sich auf den NUB-Status des Kombinationsbestandteils Pretomanid.  Anwendung und Dosierung  Pretomanid liegt in Tablettenform vor. Eine Tablette enthält 200 mg des Wirkstoffs.  Pretomanid wird einmal täglich über 26 Wochen verabreicht.  Bei unzureichendem Therapieansprechen kann eine längere Therapiedauer in Erwägung gezogen werden. Pretomanid darf nur in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid angewendet werden. |

|  |
| --- |
| **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)?** |
| Zugelassene Indikationen [3]:  Dovprela (Pretomanid) wird angewendet in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid zur Behandlung von  - Erwachsenen 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-Wirkstoff.  Indikationen nach WHO- und deutscher Leitlinie [1]:  Dovprela (Pretomanid) wird angewendet in Kombination mit Bedaquilin, Linezolid und Moxifloxacin (BPaLM) zur Behandlung von  - Erwachsenen mit pulmonaler TB durch M. tuberculosis mit Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin (multiresistenter (MDR) Tuberkulose) Mono-Resistenz gegen Rifampicin  Die Anwendung findet in den oben genannten Patientenpopulationen statt. |

|  |
| --- |
| **Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?** |
| Die neue Methode / Therapiekombination BPaLM, in welcher Pretomanid essentieller Bestandteil ist, löst den bisher in den Leitlinien empfohlenen Standard der MDR-TB-Therapie, einer individualisierte MDR-TB-Therapie über im Regelfall 18 Monate mit Medikamenten der WHO-Gruppen A-C [2], 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. |

|  |
| --- |
| **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 [4].  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 [4, 5]. 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 [6]. 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 [7] muss mindestens eine negative Sputumkultur abgewartet werden. 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?** |
| 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 ca. 60 pneumologischen und infektiologischen Kliniken des deutschen MDR-TB-Netzwerks behandelt, aufgrund der geringen Fallzahlen (n=98 – 166, siehe unten) Fällen und in den 10 vorhergehenden Jahren im Durchschnitt bei 98 Fällen 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 MDR-TB-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)?** |
| Sachkosten  Die 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 Pretomanid im Rahmen der BPaLM Therapie entstehen Kosten in Höhe von ca. 18.480 € bei sechs Monaten Therapie (Tagestherapiekosten ca. 110 Euro, Schätzung auf Basis von Klinikapotheken). Die Gesamtkosten für die kürzere Kombinationstherapie BPaLM betragen nach Schätzung von Klinikapotheken 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 oder Patient. 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. Währen der regelhaft notwendigen stationären Einleitung der MDR-TB-Therapie ist insbesondere in den ersten 2 Wochen mit hohen Kosten zu rechnen, da der Kombinationspartner 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.  Personalkosten  Patientinnen und Patienten mit MDR-TB haben in bis zu 90% der Fälle einen Migrationshintergrund [6] 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?** |
| Pretomanid wurde im Jahr 2020 in Europa zugelassen, wurde jedoch aus wirtschaftlichen Erwägungen nie in Deutschland vermarktet. Ein Bezug von Pretomanid ist nur über den Einzelimport möglich.  Die MDR-TB-Fallzahl lag im Jahr 2022 bei 166 Fällen und in den 10 vorhergehenden Jahren im Durchschnitt bei 98 Fällen (RKI-Berichte). 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 die Fallzahlen jedoch 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 aber mit den o.g. Fallpauschalen oder tagesgleichen Entgelten allein nicht ausreichend abgebildet werden und Pretomanid 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. World Health Organization, *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.* 2020.

3. Agency, E.M., *Dovprela (previously Pretomanid FGK) : EPAR - Product information (updated 13.06.2023) Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.* 2023.

4. 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.

5. 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.

6. 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).

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