

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Bedaquilin (Neubewertung nach Fristablauf: Multiresistente  
pulmonale Tuberkulose)

Vom 1. Februar 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bedaquilin (Sirturo) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Bedaquilin eingesetzt werden können</b> .....	<b>12</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>16</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Bedaquilin am 14. Januar 2019 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 4. Juli 2019 wurde eine Befristung bis zum 30. Juni 2021 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 4. März 2021 durch eine Befristung bis zum 31. Juli 2023 verlängert.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nummer 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Sirturo am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 31. Juli 2023 fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht (§ 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO).

Sirturo zur Behandlung von multiresistenter pulmonaler Tuberkulose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G23-18) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Bedaquilin nicht abgestellt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bedaquilin (Sirturo) gemäß Fachinformation

Sirturo wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 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. Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Februar 2024):**

Behandlung der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bedaquilin wie folgt bewertet:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann

Für Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie liegt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung sind die bereits im Erstbeschluss vom 4. Juli 2019 herangezogene pivotale Phase-IIb-Zulassungsstudie TMC207-C208 (Stage 2) und ergänzend die Phase-III-Studie STREAM (Stage 2).

Die Studie C208 untersuchte die antibakterielle Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin bzw. Placebo jeweils als Teil einer Kombinationstherapie (Sockeltherapie bzw. background regime, BR) bei neu diagnostizierten Patienten mit pulmonaler, multiresistenter MDR-TB mit positivem Sputumabstrich. Dabei handelt es sich um eine insgesamt 120-wöchige, randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign, in der die eingeschlossenen Patienten „Add On“ zu ihrer laufenden Sockeltherapie über 24 Wochen mit Bedaquilin bzw. Placebo therapiert wurden; im Anschluss wurde für 96 Wochen unter Fortführung der Sockeltherapie bis Woche 120 nachbeobachtet. In der Studie wurden die Patienten (N = 160) auf die beiden Studienarme Bedaquilin + BR (N=79) bzw. Placebo + BR (N=81) im 1:1-Verhältnis randomisiert zugeteilt. Die Sockeltherapie wurde vor der Randomisierung spezifiziert und erfolgte weitestgehend standardisiert. Sie war als Kombinationstherapie gestaltet und beinhaltete bevorzugt die 5 Wirkstoffe Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid und Cycloserin/Terizidon. Im Fall der verminderten

Arzneimittelverfügbarkeit oder Intoleranz gegen einen der verabreichten Wirkstoffe konnten Substitutionen erfolgen. Im Rahmen der Studie wurde als primärer Endpunkt die „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ sowie als wichtige sekundäre Endpunkte u.a. Heilung definiert.

Für die Nutzenbewertung wird für die Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen die finale Analyse der Studie mit Datenschnitt zu Woche 120 (Datenschnitt vom 31.01.2012) für die ITT- bzw. Sicherheitspopulation abgebildet und berücksichtigt. Für die Kategorie Mortalität wird abweichend auf den späteren Datenschnitt vom 16.10.2012 abgestellt.

## Mortalität

### *Gesamtmortalität*

Mortalität wurde in der C208-Studie sowie der Langzeitbeobachtung im Rahmen der Sicherheit erfasst. Bis Woche 120 traten 10 Todesfälle im Bedaquilinarm (12,7%) und 3 Todesfälle im Placeboarm (3,7%) auf; das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.

Das Ungleichgewicht der Todesfälle zwischen den Behandlungsgruppen blieb zunächst ungeklärt und war Grund für die Befristung des Beschlusses zu Bedaquilin vom 4. Juli 2019 (siehe Erläuterungen unten).

## Morbidität

### *Heilung (gemäß der WHO-Definition 2008)*

Der Endpunkt Heilung wurde als sekundärer Endpunkt weitgehend anhand der Definition Heilung gemäß der WHO 2008 operationalisiert. Gemäß der WHO 2008 ist eine Heilung der Betroffenen erreicht, wenn die Behandlung gemäß nationalen Empfehlungen ohne Hinweis auf ein Therapieversagen beendet wurde und mindestens 5 negative Sputumkulturen - entnommen nach Abschluss der Initialphase im Abstand von mindestens 30 Tagen - vorliegen. Gemäß Studienprotokoll wurde eine Heilung erreicht, wenn Patienten ihre Behandlung gemäß Behandlungsplan abgeschlossen haben und durchgängig, d.h. in mindestens 5 Auswurfproben der letzten 12 Monate ihrer Behandlung den kulturellen Nachweis der Erregerfreiheit in den Auswurfproben mittels standardisierter Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur zeigten. Eine einmalige Probe mit Erregern im Auswurf war gemäß der WHO-Definition 2008 in der Studie erlaubt, sofern in drei aufeinanderfolgenden Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 56 Tagen analysiert wurden, wieder Erregerfreiheit gezeigt werden konnte.

Heilung basiert auf der Konversion der Sputumkultur, die einen objektiv messbaren und validen, von der WHO definierten Parameter darstellt, sofern die Sputumkultur methodisch adäquat erhoben wurde. Zu Woche 120 war der Anteil der Patienten, die eine Heilung gemäß der WHO-Definition 2008 erreicht haben, im Bedaquilin+BR-Arm signifikant erhöht. Der hohe Anteil fehlender Werte zu Woche 120 in beiden Behandlungsarmen führt auf Endpunktebene zu einer möglichen Verzerrung (Studienabbruch: Kontrollgruppe 38,3 %; Interventionsgruppe 36,7 %). Des Weiteren hatten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zu Woche 120 noch nicht alle Patienten die Studie vollständig durchlaufen. Der Anteil der Patienten, die nicht bis Woche 120 beobachtet wurden, ist unklar.

### *Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf*

Der primäre Endpunkt der Studie C208 war die „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“.

Zu Woche 120 erreichten 61 % der Patienten im Bedaquilin+BR-Arm und 36 % der Patienten im Kontrollarm eine Erregerfreiheit im Auswurf. Es ergab sich eine statistisch signifikant schnellere Konversion im Bedaquilinarm nach 86 Tagen im Vergleich zum Kontrollarm mit 345 Tagen.

Die Operationalisierung des Endpunkts in der Studie sah den Nachweis der Erregerfreiheit durch zwei aufeinanderfolgende negative mikrobiologische Sputum-Kulturen in einem Mindestabstand von 28 Tagen vor. In der deutschen S2k-Leitlinie<sup>2</sup> zur Behandlung der medikamentensensitiven Tuberkulose werden vor Aufhebung der Isolierung drei negative mikroskopische Sputumproben empfohlen.

Die Erregerfreiheit ist aufgrund der nicht mehr vorhandenen Ansteckungsgefahr Grundvoraussetzung für eine Aufhebung der Isolierung. Die Dauer der Isolierung der Patienten hat einen Einfluss auf die Lebensqualität und ist patientenrelevant. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch weder zur Lebensqualität, noch zur Hospitalisierung Daten erhoben. Die Dauer der Isolierung ist neben der Erregerfreiheit auch von weiteren Faktoren abhängig. Daher ist es fraglich, inwiefern allein der Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ in der vorliegenden Operationalisierung Informationen über die tatsächliche Dauer der Isolierung der Patienten liefern kann. Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass sich Überschneidungen bezüglich der Operationalisierung für die „Erregerfreiheit“ mit dem dargestellten Endpunkt „Heilung“ ergeben. Aus diesem Grund wird der Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit nur ergänzend dargestellt und wird nicht für die NB herangezogen.

### *Rückfall*

In der finalen Analyse der Studie C208 wurde zusätzlich die Anzahl der Rückfälle erhoben. Rückfall war dabei definiert als positive Sputumkultur, nachdem ein Patient bereits als konvertiert definiert wurde. Patienten galten als Rückfall, wenn sie entweder während der Studie mindestens zwei konsekutive Auswurfproben mit Erregern des Mycobacterium tuberculosis hatten und danach keine bestätigte Erregerfreiheit mehr erreichen konnten oder am Studienende oder bei Studienabbruch in ihrer letzten Auswurfprobe erneut Erreger aufwiesen.

Zu Woche 120 wurde für 7,6 % der Patienten im Interventionsarm und 13,6 % der Patienten im Kontrollarm ein Rückfall diagnostiziert; der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant.

Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Stellungnahme war eine Klassifikation als „Heilung“ vor einem „Rückfall“ in Studie C208 nicht möglich. Es verbleiben aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Operationalisierung des Endpunkts „Rückfälle“ Unsicherheiten, da der Bezug zur Heilung fehlt; ein Rückfall wurde nicht erst nach vorangegangener Heilung, sondern bereits nach vorangegangener Konversion definiert. Es ergeben sich zudem Überschneidungen bezüglich der Operationalisierung für den Endpunkt „Rückfall“ mit dem Endpunkt „Heilung“.

Somit bleibt auch bei diesem Endpunkt vor dem Hintergrund der gewählten Operationalisierung fraglich, inwiefern der Endpunkt „Rückfall“ Informationen über die

---

<sup>2</sup> Deutsche S2k-Leitlinie der DGZ und DGP von 2017: Tuberkulose im Erwachsenenalter

erneute Isolierung der Patienten liefern kann. Der Endpunkt "Rückfall" wird nur ergänzend dargestellt und nicht für die NB herangezogen.

### Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse wurden ab dem ersten Tag bis 30 Tage nach der letzten Dosis erfasst. Die mediane Behandlungsdauer betrug 92 Wochen im Bedaquilinarm und 94 Wochen im Placeboarm. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population der C208-Studie.

Zu Woche 120 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen Bedaquilin+BR- und Placebo+BR-Arm.

Bei den UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  gehörten zu den häufigsten UE in beiden Gruppen „Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Arthralgien“. Einzig in den Preferred Terms „Diarrhö“ und „Tinnitus“ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bedaquilin+BR.

### Studie STREAM (Stage 2)

Aufgrund der Unsicherheiten insbesondere bei den vorgelegten Auswertungen zur Mortalität in der Studie C208 war eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens für Bedaquilin nicht mit hinreichender Sicherheit möglich. Daher wurde der Nutzenbewertungsbeschluss vom 4. Juli 2019 befristet, damit die Ergebnisse der vergleichenden Phase-III-Studie STREAM für eine erneute Nutzenbewertung vorgelegt werden konnten.

Die Studie STREAM ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign bei Patientinnen und Patienten mit MDR-TB, einschließlich Personen mit Rifampicin-resistenter und Isoniazid-sensitiver TB. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden auf 4 Studienarme zugeteilt, die verschiedene Behandlungsregime erhielten. Die Studie besteht aus 2 Teilen: In Stage 1 erfolgte ein Vergleich des Langzeitregimes (Studienarm A) mit dem Kontrollregime (Studienarm B). In Stage 2 wurden die beiden Bedaquilin-haltigen Regime (Studienarme C und D) jeweils mit dem Kontrollregime (Studienarm B) verglichen.

Für die Nutzenbewertung wird nur der Vergleich Studienarm C (Bedaquilin-Arm) vs. Studienarm B (Kontrolle) der Studie STREAM Stage 2 berücksichtigt. Studienarm D wird aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer nicht herangezogen. Studienarm A wird nicht berücksichtigt, da der Vergleich von Studienarm A (lokal verwendetes WHO-Regime) gegen Studienarm B (Kontrollregime) Bestandteil der Studie STREAM Stage 1 ist, die nicht relevant für die Nutzenbewertung ist.

In die Studie wurden insgesamt 588 Personen eingeschlossen, davon wurden 291 Personen (Bedaquilin (Arm C): n = 150; Kontrolle (Arm B): n = 141) in der bewertungsrelevanten MDR-TB-Population analysiert.

Die Studie STREAM Stage 2 weist mehrere Limitationen auf, aufgrund derer die Studie nur ergänzend herangezogen wird:

- Die Studienarme B und C sind mit 40 Wochen Behandlungsdauer, einschließlich 16-wöchiger intensiver Phase, vergleichbar. Allerdings beträgt die reguläre

Behandlungsdauer mit Bedaquilin entsprechend den Angaben der Fachinformation 24 Wochen. Nur sofern eine längere Therapiedauer „als notwendig erachtet wird, um eine kurative Behandlung zu erzielen, kann eine längere Therapiedauer unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden“.

- Die Therapieregime der beiden Studienarme unterscheiden sich hinsichtlich der zusätzlich eingesetzten Wirkstoffe. In Studienarm B wird in der intensiven Phase der Behandlungsphase zusätzlich Kanamycin verabreicht. Zudem wurde in Studienarm B Moxifloxacin und ab Protokollversion 8.0 Levofloxacin verabreicht, während in Studienarm C nur Levofloxacin verabreicht wurde. Somit ist die Vergleichstherapie über die Studiendauer uneinheitlich und es ist unklar, gegenüber welchem Behandlungsregime die Wirksamkeit und Sicherheit gemessen wird. Darüber hinaus entsprechen die verabreichten Therapieregime insgesamt nicht mehr dem heutigen Therapiestandard.
- Als Teil der Salvage-Therapie konnten Personen im Kontrollarm (Arm B) für maximal 24 Wochen innerhalb der 132-wöchigen Beobachtungszeit ebenfalls Bedaquilin erhalten. Insgesamt erhielten im Kontrollarm 29 Personen (14,4 %; ITT-Population) Bedaquilin als Teil der Salvage-Therapie. Der Anteil in der entsprechenden MDR-TB-Population beträgt 11,3 %.
- In der intensiven Phase (16 Wochen) der Behandlungsphase wurde sowohl im Bedaquilin-Arm (Arm C) als auch im Kontrollarm (Arm B) allen Personen Isoniazid verabreicht. Gemäß der deutschen S2k-Leitlinie ist die Gabe mit Hochdosis-Isoniazid nur bei einer nachgewiesenen Low-Level-Isoniazid-Resistenz adäquat. Es ist unklar, ob die Behandlung der Studienpopulation sachgerecht erfolgte, da nicht abschätzbar ist, ob für alle Personen eine Low-Level-Isoniazid-Resistenz vorlag.

Insgesamt weist die Studie STREAM (Stage 2) damit relevante Limitationen auf, weshalb die Ergebnisse der Studie nicht direkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Bedaquilin berücksichtigt werden können. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher zur Ableitung des Zusatznutzens weiterhin die Studie C208 herangezogen. Es ergeben sich aus der Studie STREAM (Stage 2) keine Hinweise, die die numerisch erhöhten Gesamtmortalität im Bedaquilin-Arm der Studie C208 untermauern würden, so dass insgesamt nicht von einer erhöhten Mortalität unter Bedaquilin auszugehen ist.

### Gesamtbewertung

Für Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann, liegen auf Basis der pivotalen Phase-II-RCT C208 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor, welche bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Bedaquilin im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt sind.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich bei der Studie C208 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es bestanden jedoch Unsicherheiten aufgrund des ungeklärten Ungleichgewichts hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle im Bedaquilinarm im Vergleich zum Placeboarm. Aufgrund dieser Unsicherheiten wurde die Geltungsdauer des vorangegangenen Nutzenbewertungsbeschlusses zu Bedaquilin vom 4. Juli 2019 befristet, um weitere vergleichende Daten u.a. zum Sicherheitsprofil von Bedaquilin der Studie STREAM (Stage 2) vorzulegen. Es ergeben sich aus der ergänzend dargestellten Studie STREAM (Stage 2) keine Hinweise, die die numerisch erhöhte Gesamtmortalität im Bedaquilin-Arm der Studie C208 untermauern würden, so dass insgesamt nicht von einer erhöhten Mortalität unter Bedaquilin auszugehen ist.



Aufgrund relevanter Limitationen aufgrund u.a. der gewählten Behandlungsdauer und unterschiedlicher Begleitmedikation können die Ergebnisse der Studie STREAM (Stage 2) jedoch weiterhin nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Bedaquilin herangezogen werden.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter und bedeutender Vorteil für die Bedaquilin-haltige Sockeltherapie im Endpunkt "Heilung gemäß WHO 2008" zu Woche 120.

Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie C208 nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich hinsichtlich der Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) bzw. SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen.

In der Gesamtschau zeigt sich ein bedeutender Vorteil für Bedaquilin in der Endpunktkategorie Morbidität. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Bedaquilin zur Behandlung der multiresistenten Tuberkulose bei Erwachsenen auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 AM-NutzenV daher als beträchtlich ein.

#### Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert wie bereits im Erstbeschluss vom 4. Juli 2019 auf den Ergebnissen der placebokontrollierten, direktvergleichenden RCT C208. Unsicherheiten bestehen aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte zu Woche 120 durch die hohe Rate an Studienabbrüchen von knapp 40 %. Dies führt zu einer potentiellen Verzerrung. Weiterhin ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den heutigen Versorgungskontext schwierig, da sich mittlerweile im Vergleich zur Studienmedikation abweichende Therapieregime zur Behandlung der MDR-TB etabliert haben.

Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Bedaquilin aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 4. Juli 2019. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose.

Basis der Nutzenbewertung sind die bereits im Erstbeschluss vom 4. Juli 2019 herangezogene pivotale Phase-IIb-Zulassungsstudie TMC207-C208 (Stage 2) und ergänzend die Phase-III-Studie STREAM (Stage 2).

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich bei der Studie C208 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es bestanden jedoch Unsicherheiten aufgrund des ungeklärten Ungleichgewichts hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle im Bedaquilinarm im Vergleich zum Placeboarm. Aufgrund dieser Unsicherheiten wurde die Geltungsdauer des vorangegangenen Nutzenbewertungsbeschlusses zu Bedaquilin vom 4. Juli 2019 befristet, um weitere vergleichende Daten u.a. zum Sicherheitsprofil von Bedaquilin der Studie STREAM (Stage 2) vorzulegen. Es ergeben sich aus der ergänzend dargestellten Studie STREAM (Stage 2) keine Hinweise, die die numerisch erhöhten Gesamtmortalität im Bedaquilinarm der Studie C208 untermauern würden, so dass insgesamt nicht von einer erhöhten Mortalität unter Bedaquilin auszugehen ist.

Aufgrund relevanter Limitationen aufgrund u.a. der gewählten Behandlungsdauer und unterschiedlicher Begleitmedikation können die Ergebnisse der Studie STREAM (Stage 2) jedoch weiterhin nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Bedaquilin herangezogen werden.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter und bedeutender Vorteil für die Bedaquilin-haltige Sockeltherapie im Endpunkt "Heilung gemäß WHO 2008" zu Woche 120.

Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie C208 nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich hinsichtlich der Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) bzw. SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen.

In der Gesamtschau zeigt sich ein bedeutender Vorteil für Bedaquilin in der Endpunktkategorie Morbidität. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Bedaquilin zur Behandlung der multiresistenten Tuberkulose bei Erwachsenen auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 AM-NutzenV daher als beträchtlich ein. Die Aussagesicherheit wird in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten aus dem Nutzenbewertungsbeschluss zu Bedaquilin vom 4. Juli 2019 zugrunde gelegt. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Überschätzung dar, wird aber gegenüber der im aktuellen Dossier des pharmazeutischen Unternehmers errechneten Patientenzahl als bessere Schätzung angesehen, da Hinweise vorliegen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MDR-TB aufgrund von Migrationsströmen wahrscheinlich höher liegen.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sirturo (Wirkstoff: Bedaquilin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Dezember 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sirturo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sirturo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bedaquilin muss durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit MDR-TB erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Die reguläre Behandlungsdauer mit Bedaquilin beträgt entsprechend der Fachinformation 24 Wochen.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bedaquilin	Woche 1 – 2: 1 x täglich Woche 3 – 24: 3 x wöchentlich	80	1	80

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bedaquilin	Woche 1 – 2: 400 mg Woche 3 – 24: 200 mg	200 – 400 mg	2 – 4 x 100 mg	80	188 x 100 mg

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bedaquilin	24 Tabletten	3.719,43 €	2,00 €	-	3.717,43 €

Stand Lauer-Tabax: 15. Januar 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

## **2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Bedaquilin eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

## Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten

Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

#### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um Delamanid.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

#### Referenzen:

- Fachinformation zu Bedaquilin (Sirturo); SIRTURO 20 mg/100 mg Tabletten; Stand: Februar 2023
- Fachinformation zu Delamanid (Delyba); Delyba 50 mg Filmtabletten; Stand: Juli 2023

### Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 31. Juli 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bedaquilin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. November 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Dezember 2023 statt.



Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. Dezember 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Dezember 2023 16. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken