

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bedaquilin (neues Anwendungsgebiet:
Multiresistente pulmonale Tuberkulose, 12 bis
< 18 Jahre)**

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 14.10.2020 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Bedaquilin wie folgt ergänzt:**

Bedaquilin

Beschluss vom: 20. August 2020

In Kraft getreten am: 20. August 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Januar 2020):

Sirturo wird bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet der jugendlichen Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*; MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann.*

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Bedaquilin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i. V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Jugendliche Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*; MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann.

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Bedaquilin:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie C211: Einarmige, offene multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit von Bedaquilin. Darstellung der relevanten Teilpopulation der Jugendlichen von ≥ 12 bis < 18 Jahre (Kohorte 1) zu Woche 24 (Datenschnitt vom 14.11.2017)

Mortalität

Studie C211 Endpunkt	Bedaquilin + BR
	Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität	
Es traten keine Todesfälle auf.	

Morbidität

Studie C211 Endpunkt	Bedaquilin + BR ITT-Population N = 15
Morbidität	
<i>Abklingen der klinischen TB-Symptomatik^a</i>	
Personen, bei denen der Endpunkt erhoben wurde, n (%)	14 (93,3) ^{b, c}
Vollständig abgeklungen	7 (46,7) ^d
Teilweise abgeklungen	7 (46,7) ^d
Nicht abgeklungen	0 (0,0) ^c
<i>Erregerfreiheit im Auswurf</i>	
Personen mit MGIT-auswertbaren Proben ^e , n (%)	8 (53,3)
Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf ^f	6 (40,0)
Personen mit einer bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf, n (%)	55 [29; NE]
Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (in Tagen) [95%-KI] ^{g, h}	
Kein bestätigter Erregernachweis im Auswurf, n (%)	2 (13,3)
Personen ohne bestätigten Erregernachweis im Auswurf	1 (6,7)
Abbruch der Studie mit dem Status „nicht konvertiert“	1 (6,7)
Keine Konversion	
^a Der Endpunkt wird durch den Prüfarzt erhoben. ^b Eine Person hat die Studie vorzeitig abgebrochen, weshalb Ergebnisse zu Woche 24 von 14 Personen vorliegen. ^c Im Modul 4 werden die Ergebnisse nach der „Primäres Fehlen=Failure Methode“ dargestellt, weshalb Ergebnisse für alle 15 an der Studie teilnehmenden Personen vorliegen (n=15). Hierbei werden fehlende Werte auf Grund eines Studienabbruchs als „TB Symptomatik nicht abgeklungen“ gewertet. In der Studie trifft dies auf einen Patienten bzw. eine Patientin zu („Nicht abgeklungen“: n=1 (6,7%)). Die Darstellung erfolgte ausschließlich für das Dossier, Modul 4. ^d Eigene Berechnung des prozentualen Anteils der Patienten je Kategorie bezogen auf die ITT-Population (N=15). ^e Zu Baseline haben von den 11 Personen mit bestätigter MDR-TB 8 Personen positive MGIT-Proben aufgewiesen.	

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Mai 2020) sowie aus dem Amendment, sofern nicht anders indiziert.

^f Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf ist definiert als zwei konsekutive negative mikrobiologische Kulturen im Auswurf, die im Abstand von mindestens 25 Tagen entnommen wurden.
^g Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf ist definiert als das Zeitintervall (in Tagen) von der ersten Einnahme der Studienmedikation (Bedaquilin zusammen mit der Sockeltherapie) bis zum Datum der ersten von zwei aufeinanderfolgenden negativen mikrobiologischen Kulturen aus dem Auswurf (bestätigte Erregerfreiheit), die im Abstand von mindestens 25 Tagen entnommen werden.
^h Imputationsmethode: M=F (fehlende Werte werden als Versagen gewertet).
 Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; ITT: Intention-to-Treat; TB: Tuberkulose; KI: Konfidenzintervall; M=F: Missing=Failure; MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube; NE: nicht erreicht

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie C211 Endpunkt
nicht erhoben

Nebenwirkungen

Studie C211 Endpunkt	Bedaquilin + BR^{a, b} ITT-Population N = 15 Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse	
UE	14 (93,3)
UE Schweregrad ≥ 3 ^{c,d}	4 (26,7)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	
SUE	2 (13,3)
UE von besonderem Interesse	
SMQ-Term	
Sub-SMQ-Term	
Term	
Jegliche UE von besonderem Interesse	5 (33,3)
Akute Pankreatitis	1 (6,7)
Erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut	1 (6,7)
Arzneimittelinduzierte Störungen der Leber (umfassende Suche)	4 (26,7)
Leber-induzierte Untersuchungen: Zeichen und Symptome	1 (6,7)
Alanin Aminotransferase erhöht	1 (6,7)
Aspartat Aminotransferase erhöht	1 (6,7)
Bilirubinkonzentration im Blut erhöht	1 (6,7)
Leber-induzierte Koagulation und Blutungsstörungen	3 (20,0)
Prothrombinzeit verlängert	3 (20,0)
Schwere Ereignisse der Haut	1 (6,7)
Konjunktivitis	1 (6,7)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	

UE, das zum Abbruch der Bedaquilin-Therapie führte	0 (0,0)
UE, das zum Abbruch eines der Anti-TB-Arzneimittel führte	5 (33,3)
<p>^a Die Behandlungsphase umfasst eine 24-wöchige Behandlung mit Bedaquilin + BR. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 23,9 Wochen (min; max: 20; 25).</p> <p>^b Die Ergebnisse der gesamten Studiendauer bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017 umfassen die 24-wöchige Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR und die anschließende Nachbeobachtungsphase mit der Sockeltherapie. Die mediane Beobachtungszeit betrug 42,0 Wochen (min; max: 20; 78). In die Auswertung gehen, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses, unterschiedliche Beobachtungszeiten der Studienteilnehmenden ein. Die Ergebnisse entsprechen der 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR.</p> <p>^c Schweregradeinteilung sofern zutreffend nach DMID-Toxizitätstabellen bzw., wenn nicht zutreffend, nach abnormalen Testergebnissen (unterhalb/oberhalb der Normalwerte).</p> <p>^d Die Ergebnisse der CTCAE-Beurteilung in Modul 4 entsprechen den Ergebnissen der a priori vorgegebenen Schweregrad-einteilung nach DMID. Schweregrade bei Funktionsstörungen der Schilddrüse, Hörverlust, Arthralgie und Arthritis werden anhand des „Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children des Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis“ beurteilt, da diese nicht durch das DMID abgedeckt sind.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; ITT: Intention-to-Treat; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.</p>	

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Jugendliche Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*; MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann.

ca. 9 – 13 Patienten

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: 4. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sirturo-epar-product-information_de.pdf

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

Es wird empfohlen, Bedaquilin (Sirturo) 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.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Jugendliche Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*; MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Bedaquilin	28.988,96 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken