

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bedaquilin (Sirturo[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.01.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosin-5‘triphosphat
BR	Sockeltherapie (engl. Backbone Regime)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (engl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOT	Direkt überwachte Medikamentengabe (engl. Directly Observed Therapy)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
i.v.	intravenös
ITT	Intention To Treat
KI	Konfidenzintervall
MDR-TB	Multiresistente Tuberkulose (engl. Multidrug Resistant Tuberculosis)
mITT	modifizierte Intention To Treat
PAS	Para-Aminosalicylsäure
pre-XDR-TB	Prä-extensive resistente Tuberkulose (engl. Pre-extensively Drug Resistant Tuberculosis)
PRO	patientenberichteter Endpunkt (engl. Patient Reported Outcome)
QTc	frequenzkorrigierte QT-Zeit (Messgröße bei der Auswertung des Elektrokardiogramms)
RCT	randomisiert kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RR-TB	Rifampicin-resistente Tuberkulose
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfragen (engl. standardized MedDRA Queries)
TB	Tuberkulose
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
XDR-TB	Extensiv resistente Tuberkulose (engl. Extensively Drug Resistant Tuberculosis)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Dorothee Brakmann
Position:	Director Health Economics, Market Access & Reimbursement
Adresse:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland
Telefon:	02137 – 955 1892
Fax:	02137 – 955 931
E-Mail:	Janssen_HEMAR@its.jnj.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B - 2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bedaquilin
Handelsname:	Sirturo®
ATC-Code:	J04AK05

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Die Arzneimittel, die vor der Einführung von Bedaquilin im Rahmen einer Tuberkulosebehandlung zur Anwendung gekommen und gegen das dominierende krankheitsauslösende Bakterium *Mycobacterium tuberculosis* gerichtet sind, besitzen unterschiedliche Wirkansätze: Hemmung oder Schädigung der Proteinbiosynthese, der Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Replikation oder der Zellwandsynthese in den Mykobakterien.

Das Wirkprinzip von Bedaquilin unterscheidet sich dahingehend von den Wirkprinzipien anderer derzeit in der Behandlung der Tuberkulose (TB) eingesetzter Wirkstoffe, indem es als einziger Wirkstoff an der Adenosin-5'-triphosphat (ATP)-Synthase ansetzt und hier spezifisch gegen die ATP - Synthase von *Mycobacterium tuberculosis* wirkt. Dieses Wirkprinzip ermöglicht den Einsatz dieses Antibiotikums in besonderen Resistenzsituationen, die bei einer multiresistenten Tuberkulose (engl. Multidrug Resistant Tuberculosis, MDR-TB) bestehen. Nach 40 Jahren konnte damit erstmals ein neu- und andersartiger Wirkmechanismus entwickelt werden, der zu einem bedeutsamen Fortschritt in der Behandlung der Tuberkulose geführt hat.

Die ATP-Synthase ist ein essentielles Enzym zur Energiegewinnung des *Mycobacterium tuberculosis*. Das Enzym ATP-Synthase setzt sich aus mehreren Untereinheiten zusammen, wobei Bedaquilin an einen spezifischen Teil davon, an die zentral gelegene c-Untereinheit bindet und diese dadurch blockiert. In der Folge kommt es zu einer „Energie-Verknappung“, da der universelle zelluläre Energieträger ATP nicht mehr gebildet werden kann. Daraus resultieren bakterizide Effekte sowohl bei sich aktiv teilenden als auch bei sich nicht teilenden TB-Bakterien. Durch den differenzierten Wirkansatz kann Bedaquilin in besonderen

Resistenzsituationen zum Einsatz kommen, wenn keine anderen wirksamen Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen, und die Entwicklung weiterer Resistenzen verhindern.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>SIRTURO wird bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MDR-TB)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.</p> <p>Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.</p>	05.03.2014	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teil der Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose	Nicht zutreffend.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bedaquilin wurde am 26. August 2005 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden durch die European Medicines Agency (EMA) ausgewiesen (EU/3/05/314). Am 14. März 2014 wurde die Aufrechterhaltung dieses Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens offiziell bestätigt.

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe bestimmt der G-BA bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Bei Bedaquilin handelt es sich um ein Antibiotikum, welches in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt. Gem. § 5 Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) sowie Kapitel 5 § 5 und § 18 VerfO ist bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation zu berücksichtigen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Bedaquilin im zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus den Ergebnissen der zulassungsbegründenden, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2-Studie **C208**. In dieser Studie wird die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin in Kombination mit der Sockeltherapie (engl. Backbone Regime, BR) gegenüber Placebo in Kombination mit der Sockeltherapie verglichen. Die Studiendauer beläuft sich auf insgesamt 120 Wochen. In die Studie sind 160 erwachsene Patienten mit pulmonaler MDR-TB eingeschlossen, davon 79 im Bedaquilin/BR-Arm und 81 im Placebo/BR-Arm, die das Auswertungskollektiv Intention-To-Treat (ITT) darstellen.

Die Ergebnisse der beiden weiteren, ebenfalls für die Zulassung erforderlichen, nicht randomisierten Studien C209 und C3001 sowie der nicht randomisierten, vergleichenden retrospektiven Kohortenstudie Südafrika werden ergänzend dargestellt.

Die Studie **C209** ist eine einarmige, offene Phase-2-Studie, welche die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bedaquilin als Teil eines individualisierten MDR-TB-Behandlungsschemas bei Patienten mit pulmonaler MDR-TB evaluiert. Die Studiendauer beläuft sich auf bis zu 120 Wochen. In die Studie C209 sind 205 erwachsene Patienten mit einer pulmonalen MDR- oder extensiv-resistenten Tuberkulose (engl. Extensively Drug Resistant Tuberculosis, XDR-TB) in das modifizierte Auswertungskollektiv eingeschlossen.

Bei der Studie **C3001** handelt es sich um ein Early Access-Programm, bei dem Bedaquilin 57 Patienten mit einer prä-extensiven Tuberkulose (engl. Pre-Extensively Drug Resistant Tuberculosis, pre-XDR) oder XDR-Tuberkulose zur Verfügung gestellt wird. Die Studiendauer beläuft sich auf bis zu 120 Wochen.

Die **retrospektive Kohortenstudie Südafrika** basiert auf einer Auswertung des „*South African rifampicin-resistant tuberculosis case register* (EDRweb)“ mit dem Ziel, Hazard Ratios (HR) für das Gesamtüberleben von Patienten, die mit Bedaquilin behandelt worden sind, festzustellen. Insgesamt werden die Daten von 19.617 Patienten ausgewertet, die an einer Rifampicin resistenten (RR)/MDR- oder XDR-TB erkrankt sind. Davon werden 1.016 Patienten mit einem Therapieregime behandelt, welches Bedaquilin enthält; 18.601 Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erhalten ein Regime ohne Bedaquilin. Bedaquilin kann gemäß Label für 24 Wochen gegeben werden, alle in die Analyse eingeschlossenen Patienten sind für mindestens 18 Monate nachbeobachtbar.

Mortalität***Gesamtüberleben***

In der randomisierten kontrollierten Studie (engl. Randomized Controlled Trial, RCT) C208 wird das mediane Gesamtüberleben in keinem Studienarm erreicht. Im Bedaquilin/BR-Arm ist eine numerisch erhöhte Mortalität im Vergleich zum Kontrollarm Placebo/BR zu beobachten (10 (12,70%) vs. 3 (3,70%) Todesfälle). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 2,61 [0,73; 9,28]; $p=0,1258$). Auch das Ergebnis zum Gesamtüberleben ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 3,23 [0,85; 12,27]; $p=0,0855$). Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten vergleichenden Kohortenstudie Südafrika deuten auf einen Überlebensvorteil bei den Patienten unter Bedaquilin hin, verglichen mit Patienten, deren Regime kein Bedaquilin enthält (für die RR/MDR-TB-Kohorte: HR [95 % KI]: 0,35 [0,28; 0,46]; $p<0,0001$ sowie für die XDR-TB-Kohorte: HR [95 %-KI]: 0,26 [0,18; 0,38]; $p<0,0001$). Die Raten der Todesfälle in den einarmigen Studien C209 und der C3001 liegen bei 6,9% bzw. 7,0%.

Morbidität***Heilung***

Der Endpunkt Heilung wird basierend auf den beiden Definitionen der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO) von 2008 und 2013 analysiert und berichtet. In der finalen Analyse (bis zu Woche 120) der RCT C208 ist der Anteil der geheilten Patienten nach WHO-Definition aus dem Jahr 2008 im Bedaquilin/BR-Arm signifikant erhöht und liegt bei 57,0% versus 33,3% im Kontrollarm mit Placebo/BR. Damit besteht für die Patienten eine um 67% erhöhte Wahrscheinlichkeit, unter Bedaquilin geheilt zu werden (RR [95 %-KI]: 1,67 [1,17; 2,38]; $p=0,0055$). Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Die ergänzend durchgeführte Analyse nach WHO-Definition aus dem Jahr 2013 bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse: hier liegen die Heilungsraten bei 44,3% im Bedaquilin/BR-Arm versus 17,3% im Placebo/BR-Arm. Das Ergebnis ist ebenfalls statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,56 [1,50; 4,38]; $p=0,0006$). Die in der RCT C208 erzielten Heilungsraten werden durch die Ergebnisse der Studie C209 gestützt: hier beträgt die Heilungsrate 61,0% (WHO-Definition aus dem Jahr 2008) bzw. 46,3 % (WHO-Definition aus dem Jahr 2013).

Zeit bis zur Erregerfreiheit

Die Zeit bis zur Erregerfreiheit beträgt im Interventionsarm Bedaquilin/BR der RCT C208 im Median 86 Tage im Vergleich zu 345 Tagen im Kontrollarm Placebo/BR (HR [95%KI]: 2,01 [1,29; 3,14]; $p=0,0020$). Damit verkürzt sich die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Bedaquilin/BR-Arm um 259 Tage verglichen mit dem Placebo/BR-Arm. Das Ergebnis ist statistisch signifikant und wird durch die Ergebnisse der Studie C209 gestützt. Im Median liegt die Zeit bis zur Erregerfreiheit in der Studie C209 bei 84 Tagen.

Lebensqualität

Im Rahmen der RCT C208 und der nicht randomisierten Studien werden keine Daten zur Lebensqualität erhoben. In der Kategorie Morbidität wird ergänzend ein patientenberichteter Endpunkt (engl. Patient Reported Outcome, PRO) in dem vorliegenden Nutzendossier berichtet, welcher in der Studie C209 mittels des Fragebogens „*Tuberculosis Symptoms Profile*“ (TSP) erhoben wird. Der PRO wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Bedaquilin herangezogen.

Sicherheit und Verträglichkeit

In der RCT C208 liegt kein signifikanter Unterschied in der finalen Analyse (bis zu Woche 120) für Schwere Unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) (RR [95%KI]: 1,20 [0,82; 1,77]; $p=0,4188$), Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (RR [95%KI]: 1,23 [0,67; 2,27]; $p=0,5607$) ebenso wie für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (RR [95%KI]: 0,82 [0,23; 2,94]; $p=1,0000$) zwischen den Studienarmen vor. Bei den Unerwünschten Ereignissen von Speziellem Interesse (nach SMQ) Akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse / Myopathie, Schwere Ereignisse der Haut, Torsades de Pointes / QT-Verlängerung und Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber gibt es in allen drei untersuchten Analysezeiträumen Woche 24, 72 und 120 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen.

Insgesamt zeigt die RCT C208, dass Bedaquilin ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie Placebo, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie, aufweist. Auch während der intensiven Phase der Therapie, in der Bedaquilin aktiver Bestandteil des Therapieregimes ist, können in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Sicherheit und Verträglichkeit zwischen den beiden Armen festgestellt werden. Die Ergebnisse der einarmigen Studien C209 und C3001 zur Sicherheit und Verträglichkeit sind konsistent mit den Ergebnissen der RCT C208.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teil der Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei der MDR-TB handelt es sich um eine seltene und schwere Infektionskrankheit, die unbehandelt zum Tod führt. Für die medikamentöse Behandlung stehen nur sehr begrenzte therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Ein Grund hierfür ist, dass der Erreger der TB, das *Mycobacterium tuberculosis*, aufgrund seiner spezifischen Eigenschaften, u.a. im Zellwandaufbau und hier insbesondere aufgrund seiner „Ummantelung“, besonders widerstandsfähig und damit weitestgehend unangreifbar für Antibiotika ist. Gegen die wenigen wirksamen Medikamente entwickelt *M. tuberculosis* zunehmend Resistenzen, so dass es zu einer Verknappung der ohnehin nur begrenzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und effektiven Wirkprinzipien kommt. Bei diesen an MDR-TB erkrankten Patienten, für die mit den bestehenden Therapieoptionen kein wirksames Regime zusammengestellt werden kann, kann Bedaquilin einen wichtigen Beitrag zur Heilung leisten und somit zur Schließung einer therapeutischen Lücke beitragen.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bedaquilin liegen mit der Studie C208 in der Gesamtschau Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität sowie zur Sicherheit und Verträglichkeit aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2-Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor, die einen Studienzeitraum bis zu 120 Wochen umfasst. Ergänzend wird die Evidenz aus einer vergleichenden retrospektiven Kohortenstudie und zwei einarmigen, klinischen Studien herangezogen.

Die Ergebnisse zur **Mortalität** bzw. dem Gesamtüberleben in der RCT C208 zeigen für Bedaquilin/BR im Vergleich zu Placebo/BR eine numerisch erhöhte Mortalität, die statistisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nicht signifikant ist. Da auf Grundlage der RCT C208 eine abschließende Beurteilung der Mortalität nicht vorgenommen werden kann und die außerhalb der RCT C208 gewonnene Evidenz nicht für eine erhöhte Mortalität unter Bedaquilin spricht, kann weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen in der Kategorie Mortalität abgeleitet werden.

Die Betrachtung der **Morbidität** mit den patientenrelevanten Endpunkten Heilung und Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf zeigt konsistente, statistisch signifikante Effekte zugunsten von Bedaquilin/BR. Die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte zeigen eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Bedaquilin. So erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, eine Heilung zu erreichen, unter der Therapie mit Bedaquilin auf das 1,67-fache (nach WHO-Definition 2008) bzw. 2,56-fache (nach WHO-Definition 2013). Auch im Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit zeigt sich bei den nur schwer therapierbaren Patienten mit MDR-TB eine bisher nicht erreichte Verbesserung.

Diese hohe Wirksamkeit wird erzielt bei einem in der Gesamtbetrachtung der **Sicherheit und Verträglichkeit** vergleichbarem Sicherheitsprofil von Bedaquilin zu Placebo jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie.

Im Ergebnis ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Bedaquilin, das in besonderen Resistenzsituationen zum Einsatz kommt, unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels, der Heilung der MDR-TB, sowie der Bedeutung für die öffentliche Gesundheit bei der Behandlung der Erkrankung, als **erheblich** einzustufen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Bedaquilin wird bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler MDR-TB als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Die Zielpopulation in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sind alle erwachsenen Patienten mit einer pulmonal manifestierten TB, bei denen die Erreger mindestens gegen die beiden wichtigsten Antituberkulotika Isoniazid und Rifampicin resistent sind (per Definition also eine MDR-TB vorliegt) und bei denen - aufgrund von weiteren Resistenzen oder Unverträglichkeiten - keine wirksamen Antituberkulotika als alternative Therapieoptionen zur Verfügung stehen, um die erforderliche Kombinationstherapie zu komplettieren. Die Zielpopulation ist somit bereits von schwerwiegenden Resistenzen betroffen, der therapeutische Optionenraum ist aufgrund dessen deutlich begrenzt.

Die Patienten in der Zielpopulation haben aus folgenden Gründen einen dringenden Therapiebedarf: Einerseits ist das möglichst zeitnahe Herbeiführen einer Erregerfreiheit im Sputum von zentraler Bedeutung, um eine Ansteckung weiterer Kontaktpersonen und somit eine Ausbreitung der Erreger zu vermeiden. Der Nachweis der kulturellen Konversion markiert das Ende der Ansteckungsfähigkeit und bedeutet somit auch das Ende der Isolation des Patienten. Die Isolation stellt in Kombination mit der kräftezehrenden Therapie für die Patienten oftmals eine enorme Belastung dar, die häufig zu einer mangelhaften Adhärenz führt. Andererseits stehen die Verhinderung der Krankheitsprogression und die Heilung der MDR-TB im Fokus. Ein schnelles Therapieansprechen ist zudem wichtig, um die Bildung weiterer Resistenzen zu vermeiden.

Bedaquilin kann bei diesen Patienten zulassungskonform in Kombination mit anderen zur Behandlung der TB zugelassenen Medikamenten angewendet werden, sofern der Erreger auf diese sensitiv reagiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Primäres Therapieziel ist die Heilung der MDR-TB-Erkrankung mittels einer antituberkulotischen Kombinationstherapie, die möglichst zeitnah die TB-Erreger bekämpfen soll. Nur wenn die TB ausgeheilt ist, können Tod, Rückfälle, Übertragung und die Entwicklung von (weiteren) Arzneimittelresistenzen nachhaltig verhindert werden.

Wie bereits in Abschnitt 1.5 ausgeführt, ist die Behandlung einer MDR-TB komplex: Der Erreger *M. tuberculosis* ist aufgrund seiner spezifischen Eigenschaften, insbesondere seiner besonderen „Ummantelung“, per se weitgehend unangreifbar für Antibiotika. Gegen die wenigen derzeit wirksamen Medikamente entwickelt er zunehmend Resistenzen. Hinzu kommt, dass sich die Bakterien in unterschiedlichen Generationszyklen, metabolischen Zuständen und Mikroumgebungen befinden und entsprechend unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber den verfügbaren Antibiotika aufweisen. Bei der MDR-TB sollte daher eine Kombinationstherapie aus mindestens vier, bei der XDR-TB sogar aus fünf wirksamen Antituberkulotika eingeleitet werden, die nach Möglichkeit unterschiedliche Wirkansätze aufweisen, um alle Erreger zu bekämpfen und die Entstehung weiterer Resistenzen zu vermeiden.

Beim Vorliegen einer MDR-TB kommt es somit zu einer weiteren Verknappung der ohnehin nur begrenzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und effektiven Wirkprinzipien. So ist die MDR-TB insbesondere in den Hochinzidenzländern mit hohen Mortalitätsraten assoziiert. Auch in Deutschland sind die zum Einsatz kommenden Therapieregime deutlich langwieriger und schlechter verträglich als bei der arzneimittelsensitiven TB.

Aufgrund der weltweiten Zunahme multiresistenter TB-Erreger besteht ein dringender Bedarf an wirksamen Antituberkulotika mit neu- bzw. andersartigen Wirkprinzipien, die das Spektrum der Therapieoptionen in diesen komplexen Resistenzsituationen erweitern können. Bedaquilin ist das derzeit einzige verfügbare und zugelassene Medikament für die MDR-TB, das über eine Energieverarmung der bakteriellen Zielzellen wirkt. Damit ist es zu einem unverzichtbaren Kombinationspartner für MDR-TB-Regime bei Patienten geworden, für die aufgrund von Resistenzen oder Unverträglichkeiten mit den bestehenden Therapieoptionen kein wirksames Regime zusammengestellt werden kann. Für diese Patienten bedeutet Bedaquilin die oftmals letzte Chance auf Heilung. Aus Perspektive der öffentlichen Gesundheit leistet Bedaquilin einen wichtigen Beitrag zur Eindämmung der MDR-TB, da Transmissionsraten durch ein schnelles Therapieansprechen konsequenterweise gesenkt werden können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teil der Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose	71-106
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teil der Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose	Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann	erheblich	71-106
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Teil der Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose Gesamtkosten Bedaquilin + Sockeltherapie (Protionamid + Terizidon + Para-Aminosalicylsäure)	49.123,50 € - 50.611,68 €	3.641.367,00 € - 5.594.153,93 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
3.641.367,00 € - 5.594.153,93 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teil der Kombinations-therapie bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose Gesamtkosten Bedaquilin + Sockeltherapie (Protionamid + Terizidon + Para-Aminosalicylsäure)	Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann	49.123,50 € - 50.611,68 €	3.641.367,00 € - 5.594.153,93 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
3.641.367,00 € - 5.594.153,93 €

Unter Berücksichtigung der aktuellen deutschen Leitlinie aus dem Jahr 2017 und dem Zulassungsstatus wird beispielhaft eine mögliche Kombinationstherapie mit Bedaquilin und einer Sockeltherapie aus Protionamid, Terizidon und Para-Aminosalicylsäure (PAS; oral) zusammengestellt. Die Jahrestherapiekosten gelten für die Behandlung mit Bedaquilin und der oben genannten Sockeltherapie.

Mit Bedaquilin ist eine vollständig orale Kombinationstherapie möglich. Das Therapiemanagement einer oralen Therapie ist deutlich einfacher als das einer intravenösen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(i.v.) Therapie. Kosten für die i.v. Therapie, wie i.v. Pauschalen und ärztliche Vergütung, können durch diese Therapie verringert werden.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Nicht zutreffend.					
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation.

Diagnostik

Sirturo[®] muss in Kombination mit mindestens drei Arzneimitteln angewendet werden, gegen die sich das Patientenisolat *in vitro* als empfindlich erwiesen hat. Die Behandlung mit den anderen Kombinationspartnern des Behandlungsplans muss nach Abschluss der Behandlung mit Sirturo[®] fortgesetzt werden. Sind keine *In-vitro*-Resistenztest-Ergebnisse verfügbar, kann die Behandlung mit Sirturo[®] in Kombination mit mindestens vier anderen Arzneimitteln, gegen die das Patientenisolat wahrscheinlich empfindlich ist, initiiert werden. Bezüglich der spezifischen Dosierungsempfehlungen sind die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Sirturo[®] angewendet werden, heranzuziehen.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Therapie mit Sirturo[®] muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von MDR-TB initiiert und überwacht werden. Es wird empfohlen, Sirturo[®] unter direkter Überwachung [directly observed therapy (DOT)] anzuwenden.

Aufklärung der Patienten

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, Sirturo[®] genau wie verschrieben über die gesamte Behandlungsdauer einzunehmen.

Überwachungsmaßnahmen

EKG/Elektrolytbestimmungen

Da Bedaquilin das QTc-Intervall verlängert, sollte vor Behandlungsbeginn mit Bedaquilin und danach mindestens einmal monatlich ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet werden. Serum-Kalium-, -Calcium- und -Magnesiumwerte sollten vor Behandlungsbeginn bestimmt und ggf. korrigiert werden. Bei der Verschreibung von Bedaquilin zusammen mit Arzneimitteln mit bekanntem Risiko einer QT-Verlängerung ist Vorsicht geboten. Im Falle einer notwendigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gleichzeitigen Verabreichung wird eine klinische Überwachung, einschließlich EKGs in regelmäßigen Abständen empfohlen. Bei Auftreten einer Synkope, sollte zwecks Ausschluss einer QT-Verlängerung ein Elektrokardiogramm durchgeführt werden.

Symptome und Laborwerte

Symptome und Laborwerte (AST, ALT, alkalische Phosphatase und Bilirubin) sollten vor der Behandlung und monatlich sowie bei Bedarf während der Behandlung kontrolliert werden.

Bedingungen für Therapieabbrüche und/oder Unterbrechungen

Die Behandlung mit Sirturo[®] muss abgebrochen werden bei:

- einer klinisch signifikanten ventrikulären Arrhythmie
- einem QTcF-Intervall von > 500 ms (bestätigt durch wiederholte EKGs).

Wenn AST oder ALT das 5-Fache des ULN überschreiten, sollte das Therapieschema überprüft und Sirturo[®] und/oder jedes hepatotoxische Arzneimittel der Basistherapie abgesetzt werden.

Interaktionen

Die gleichzeitige Anwendung von Sirturo[®] zusammen mit mäßigen oder starken, systemisch angewendeten CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren sollte vermieden werden.

Klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei gleichzeitiger Anwendung von Sirturo[®] und antiretroviralen Substanzen liegen nicht vor. Patienten mit hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Sirturo[®] nicht einnehmen.

Ein additiver oder synergistischer Effekt auf die QT-Verlängerung durch Bedaquilin bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern, kann nicht ausgeschlossen werden, weshalb häufige EKG-Kontrollen empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Die Initiierung einer Behandlung mit Sirturo[®] wird nicht empfohlen bei: Herzinsuffizienz, mit der Fridericia-Formel korrigiertem QT-Intervall (QTcF >450 ms, bestätigt durch wiederholte EKGs), angeborener QT-Verlängerung, Hypothyreose, Bradyarrhythmie, Torsades de pointes-Tachykardien in der Anamnese, gleichzeitiger Anwendung mit Fluorochinolon-Antibiotika, die ein Potential für eine signifikante QT-Verlängerung aufweisen, und bei Hypokaliämie.