

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Bedaquilin (Sirturo<sup>®</sup>)*

Janssen-Cilag GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 13.02.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	24

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient 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**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
DOT	Direkt überwachte Medikamentengabe (engl. <i>Directly Observed Therapy</i> )
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
INH	Isoniazid
MDR-TB	Multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i> )
MGIT	standardisiertes Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur (engl. <i>Mycobacteria Growth Indicator Tube</i> )
PZA	Pyrazinamid
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RCT	Randomisierte klinische Studie (engl. <i>Randomized Clinical Trial</i> )
RMP	Rifampicin
RR	Relatives Risiko
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i> )
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 1-2) 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

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Janssen-Cilag International NV
<b>Anschrift:</b>	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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Bedaquilin
<b>Handelsname:</b>	Sirturo®
<b>ATC-Code:</b>	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)*

Bedaquilin ist bislang der einzige Wirkstoff, der an der Adenosin-5'-triphosphat (ATP)-Synthase ansetzt und hier eine spezifische Wirkung gegen die ATP-Synthase von *Mycobacterium tuberculosis* aufweist. Die ATP-Synthase ist ein essenzielles 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 resultiert ein bakterizider Effekt, der aktiv replizierende und dormante (ruhende) Mykobakterien gleichermaßen betrifft, da auch dormante Mykobakterien eine ATP-Synthase Restaktivität haben.

Zum Zeitpunkt der erstmaligen Zulassungserteilung im Jahr 2014 konnte mit Bedaquilin erstmals ein Antituberkulotikum mit einem neu- und andersartigen Wirkmechanismus zur Verfügung gestellt werden, das die Energiegewinnung des Bakteriums stört und so zu einem bedeutsamen Fortschritt in der Behandlung der Tuberkulose geführt hat. Aufgrund der einzigartigen Zielstruktur von Bedaquilin, an die es hochspezifisch bindet, eröffnet es für die notwendige Kombinationstherapie bei der multiresistenten Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*, MDR-TB) bisher nicht dagewesene Möglichkeiten. Es kann dadurch in komplexen Resistenzsituationen eingesetzt werden, wenn wirksame Therapieoptionen stark limitiert sind, und die Bildung weiterer Resistenzen vermeiden.



### 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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) <sup>a</sup>	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>c</sup>
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 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MDR-TB)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.	Decision Date: 05.03.2014 Notification Date <sup>b</sup> : 07.03.2014  <u>Erweiterung des AWG:</u> Decision Date: 23.01.2020 Notification Date <sup>c</sup> : 27.01.2020	A
<p>a: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf jugendliche Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg.</p> <p>b: Mit dem „Notification Date“ gilt die Zulassung als erteilt.</p> <p>c: Angabe „A“ bis „Z“.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teil der Kombinationstherapie bei Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p>		

*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.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und Kapitel 5 § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Bedaquilin durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden damit als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen.

Bei Bedaquilin handelt es sich um ein Antibiotikum, welches in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt. Gemäß § 5 Arzneimittelnutzenverordnung

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(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)*

Die Zulassung des Anwendungsgebietes der Zwölf- bis unter 18-Jährigen mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg von Bedaquilin basiert zum einen auf der einarmigen, offenen, multi-zentrischen Phase II Studie C211 und zum anderen auf der Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation aus der RCT C208 und der einarmigen Studie C209 auf die jugendliche Population.

Die zulassungsbegründende Studie C211 wurde dafür konzipiert, um auf Basis eines Evidenztransfers die Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche zu erwirken. Das primäre Studienziel ist daher die Untersuchung der Pharmakokinetik in den relevanten Altersklassen (hier Jugendliche im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren) mit dem Ziel, vergleichbare Plasmaexpositionen von Bedaquilin ähnlich zu den Erwachsenen zu etablieren.

Die präsentierten Ergebnisse der Studie C211 basieren auf einer Interimsanalyse zu Woche 24 mit Datenschnitt zum 14. November 2017. Zu diesem Zeitpunkt haben alle 15 eingeschlossenen Patienten die Woche 24 beendet oder die Studie vorzeitig abgebrochen.

### **Mortalität**

#### *Gesamtüberleben*

Zur Interimsanalyse zu Woche 24 mit Datenschnitt zum 14. November 2017 ist in der Studie C211 kein Studienteilnehmer und kein Studienabbrecher in der Langzeitbeobachtung verstorben.

### **Morbidität**

#### *Abklingen der klinischen TB-Symptomatik*

Bei sieben von 15 (46,7 %) Patienten ist die TB-Symptomatik zu Woche 24 vollständig abgeklungen. Bei sieben der verbleibenden acht Patienten sind die Symptome zu Woche 24

teilweise abgeklungen, ein Patient hatte die Studie vor Woche 24 abgebrochen.

### ***Erregerstatusbezogene Endpunkte***

#### *Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf*

In der Studie C211 erreichen 75 % der MGIT-auswertbaren Patienten (sechs von acht) eine bestätigte Erregerfreiheit zu Woche 24.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass der Anteil jugendlicher Patienten aus der C211, die eine bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24 erzielen können, mit 75,0 % vergleichbar ist zu den Ergebnissen, die bei den erwachsenen Patienten in der RCT C208 gezeigt werden konnten: hier hatten 74,7 % eine bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24 erreicht.

#### *Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf*

Die mediane Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit liegt zum Zeitpunkt der Interimsanalyse in der Studie C211 zu Woche 24 bei 55 Tagen.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass jugendliche Patienten aus der Studie C211 deutlich schneller bestätigt erregerfrei werden als erwachsene Patienten in der RCT C208, die in der Woche 24-Analyse im Median 72 Tage benötigten, um bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf zu erzielen. Das Ergebnis in der RCT C208 war statistisch signifikant zugunsten von Bedaquilin/BR gegenüber Placebo/BR (HR [95 % KI]: 2,55 [1,68; 3,87];  $p < 0,001$ ).

#### *Rückfälle*

Zu Woche 24 erleidet kein Patient der Kohorte 1 in der Studie C211 einen Rückfall.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass die Ergebnisse zum Endpunkt „Rückfälle“ der jugendlichen Patienten in der Studie C211 vergleichbar niedrig sind mit denen der erwachsenen Patienten in der RCT C208. Hier erlitt zu Woche 24 ein Patient (von 79 Patienten im Bedaquilin-Arm) einen Rückfall, dies entspricht einem Anteil von 1,3 %.

#### *Vorteilhaftes Behandlungsergebnis*

Insgesamt erzielen 46,7 % der Patienten (sieben von 15) zu Woche 24 ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis. In der vorliegenden Analyse zu Woche 24 kann der Endpunkt „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ allerdings nicht abschließend ausgewertet werden, da die MDR-TB-Therapie zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht abgeschlossen ist (die Sockeltherapie wird noch fortgesetzt). Somit können die Ergebnisse zu diesem Endpunkt lediglich als Richtungsweiser dienen.

Es zeigt sich, dass bei den erwachsenen Patienten in der RCT C208 unter Bedaquilin in Kombination mit der Sockeltherapie zu Woche 120 eine Heilungsrate von 57,0 % (WHO-Definition 2008) bzw. 44,3 % (langfristige Erregerfreiheit nach WHO-Definition 2013) erzielt werden konnte. Das Ergebnis war gegenüber Placebo/BR statistisch signifikant (RR [95 %-KI]:

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

1,67 [1,17; 2,38];  $p = 0,0055$  bzw. RR [95 %-KI]: 2,56 [1,50; 4,38];  $p = 0,0006$ ). Von den 59 Erwachsenen im Bedaquilin-Arm, die zu Woche 24 eine bestätigte Erregerfreiheit aufwiesen, waren 45 (76,3 %) zu Woche 120 geheilt gemäß WHO-Definition 2008.

**Sicherheit und Verträglichkeit**

In der Studie C211 erfahren 93,3 % der Patienten (14 von 15) unerwünschte Ereignisse, 26,7 % der Patienten (vier von 15) schwere UE und 13,3 % der Patienten (zwei von 15) schwerwiegende UE. Es werden keine UE berichtet, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin führen. 33,3 % der Patienten (fünf von 15) haben UE, die zum Abbruch der Therapie mit einem Medikament der Sockeltherapie führen.

In der Gesamtschau ist das Sicherheitsprofil von Bedaquilin in Kombination mit der Sockeltherapie in der Kohorte der Zwölf- bis unter 18-Jährigen vergleichbar zu dem, welches bei den erwachsenen Patienten beobachtet werden konnte. Es treten im Vergleich zu der erwachsenen Population keine neuen Warnsignale auf.

**Fazit**

Die Ergebnisse der Studie C211 zeigen für die Population der Zwölf- bis unter 18-Jährigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Bedaquilin in Kombination mit einer MDR-TB-Sockeltherapie, die zu denen der Erwachsenenpopulation zu Woche 24 aus der RCT C208 gleichwertig sind. Die vergleichbare Wirksamkeit wird anhand der erregerstatusbezogenen Endpunkte „Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf“, „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ und „Rückfälle“ deutlich, welche sowohl in der Studie C211 als auch in der RCT C208 erhoben und vergleichbar operationalisiert wurden.

Darüber hinaus sind die aus der Studie C211 gewonnenen Erkenntnisse zur Sicherheit konsistent zum Sicherheitsprofil von Bedaquilin bei erwachsenen Patienten mit MDR-TB, das der Fachinformation zugrunde liegt. Es sind keine weiteren sicherheitsrelevanten Warnsignale bei den Zwölf- bis unter 18-Jährigen im Vergleich zu den erwachsenen Patienten aufgetreten.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 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 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teil der Kombinationstherapie bei Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit multiresistenter pulmonaler 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 schwere Infektionskrankheit, die unbehandelt zum Tod führt. Für die medikamentöse Behandlung stehen derzeit nur sehr begrenzt therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Der Bedarf an neuen, mit andersartigen Wirkansätzen ausgestatteten Wirkstoffen ist groß. Ein Grund für die begrenzte Verfügbarkeit an wirksamen Medikamenten ist, dass der Erreger der TB, das *Mycobacterium tuberculosis*, aufgrund seiner speziellen Eigenschaften 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.

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.

Aufgrund der bei einer MDR-TB vorliegenden Resistenzsituation ist das bei Kindern mit einer unkomplizierten DS-TB zum Einsatz kommende Standardbehandlungsregime, bestehend aus einer zweimonatigen Dreifach- (INH, RMP, PZA) und einer viermonatigen Zweifachtherapie (INH, RMP), zur Behandlung der MDR-TB nicht geeignet. Daher kommen hier die



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sogenannten „Medikamente der Nicht-Standardtherapie“ (früher auch als „Zweitrangmedikamente“ bezeichnet) zum Einsatz.

Für fast alle der derzeit bei Kindern und Jugendlichen mit MDR-TB eingesetzten Wirkstoffe der Nicht-Standardtherapie gibt es so gut wie keine belastbaren Daten zur Pharmakokinetik. Laut deutscher S2k – Leitlinie haben alle Medikamente „eine geringere oder weniger klar belegte Effektivität und meist ein deutlich höheres Risiko unerwünschter Wirkungen als die Erstrang-Antituberkulotika“. Die bei der MDR-TB zum Einsatz kommenden Therapieregime bei Kindern und Jugendlichen sind meist unzureichend verträglich, was insbesondere der langen Behandlungsdauer, den Nebenwirkungen sowie dem Fehlen kinderfreundlicher Darreichungsformen geschuldet ist.

Die Zulassung des Anwendungsgebietes der Zwölf- bis unter 18-Jährigen mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg von Bedaquilin wird zum einen auf der einarmigen, offenen, multi-zentrischen Phase II Studie C211 und zum anderen auf der Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation aus der RCT C208 und der einarmigen Studie C209 auf die jugendliche Population begründet

Mittels der bestverfügbaren Evidenz im hier betrachteten Anwendungsgebiet von Bedaquilin ist keine Darstellung eines (naiven) Vergleiches möglich, der die Ableitung eines Zusatznutzens erlaubt. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens soll daher auf Basis eines Evidenztransfers der erwachsenen Patienten auf die Population der Zwölf- bis unter 18-Jährigen erfolgen, wie er auch im Rahmen der Zulassung zur Anwendung kam

Es kann festgehalten werden, dass die identische Ursache der Erkrankung, ein überaus ähnliches klinisches Erscheinungsbild, vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Bedaquilin bei erwachsenen und jugendlichen Patienten vorliegen. Auch die EMA bestätigt, dass im Rahmen des Zulassungsverfahrens die Sicherheit und Wirksamkeit von den Erwachsenen auf die Jugendlichen übertragen wird. Damit wird den formalen Voraussetzungen für einen Evidenztransfer im Rahmen der Nutzenbewertung Rechnung getragen.

Der mit Beschluss vom 04. Juli 2019 festgestellte Zusatznutzen von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie bei der MDR-TB bei erwachsenen Patienten war insbesondere durch statistisch signifikante, beträchtliche Vorteile von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo in dem Morbiditätsendpunkt „Heilung“ zu Woche 120 bestimmt. Da die Pharmakokinetik, der Wirkmechanismus und das Erkrankungsbild vergleichbar sind und die Ergebnisse der erregbezogenen Morbiditätsendpunkte sowie der Sicherheit und Verträglichkeit die gleiche Effektrichtung aufweisen, spricht nichts gegen eine Übertragung der Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Bedaquilin in der Erwachsenenpopulation auf die Population der Zwölf- bis unter 18-Jährigen.

Auf Grundlage der Übertragung von Evidenz der Erwachsenenstudie auf die Population der Jugendlichen und unter Berücksichtigung der kaum verfügbaren Therapiealternativen der MDR-TB in dieser Patientenpopulation, der besonderen Resistenzsituation, dem Schweregrad

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und der Seltenheit der Erkrankung und des therapeutischen Ziels der Behandlung wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** von Bedaquilin für Jugendliche im Alter von zwölf Jahren und älter mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg und einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB abgeleitet.

## 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 ist gemäß Fachinformation als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie indiziert zur Behandlung der pulmonalen MDR-TB bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab zwölf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg, wenn aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit kein anderes wirksames Behandlungsregime zusammengestellt werden kann. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation sind Jugendliche im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit entweder bestätigter (d.h. der explizite Erregernachweis ist gegeben) oder wahrscheinlicher pulmonaler MDR-TB (d.h. der explizite Erregernachweis ist nicht gegeben).

Vor dem Hintergrund der stark eingeschränkten Verfügbarkeit von Therapiealternativen bei Jugendlichen mit pulmonaler MDR-TB ist davon auszugehen, dass Bedaquilin bei der Mehrheit der betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet zum Einsatz kommen wird. Dafür spricht ebenfalls die neue WHO-Leitlinie, wonach Bedaquilin nach Möglichkeit regelhafter Bestandteil bei MDR-TB-Regimen sein soll.

Somit wird die Zielpopulation von Bedaquilin für die vorliegende Nutzenbewertung mit der Population jugendlicher Patienten ab zwölf Jahren bis unter 18 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit einer wahrscheinlichen oder bestätigten pulmonalen MDR-TB gleichgesetzt.

*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)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Die Behandlung einer MDR-TB ist äußerst komplex: Zum einen ist der Erreger *M. tuberculosis* aufgrund seiner spezifischen Eigenschaften, insbesondere seiner besonderen „Ummantelung“, per se weitgehend unangreifbar für Antibiotika. Zusätzlich entwickelt der Erreger gegen die wenigen derzeit wirksamen Medikamente zunehmend Resistenzen. Diese können bei erkrankten Kindern und Jugendlichen mit hoher Keimdichte durch Spontanmutation entstehen, insbesondere bei inadäquater oder unterdosierter Therapie. Viel häufiger werden Kinder jedoch mit bereits resistenten Erregern von erwachsenen Kontaktpersonen infiziert. 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 bei Kindern und Jugendlichen sollte daher eine Kombinationstherapie 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 zu einer weiteren Verknappung der ohnehin nur sehr begrenzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und effektiven Wirkprinzipien. Zu fast allen der derzeit bei Kindern und Jugendlichen mit MDR-TB eingesetzten Wirkstoffe der Nicht-Standardtherapie gibt es so gut wie keine belastbaren Daten zur Pharmakokinetik, so dass die Effektivität geringer bzw. weniger klar belegt ist. Zudem liegt meistens ein deutlich höheres Risiko für unerwünschte Wirkungen als bei den Antituberkulotika der Standardtherapie vor. Die bei der MDR-TB zum Einsatz kommenden Therapieregime bei Kindern und Jugendlichen sind meist unzureichend verträglich, was insbesondere der langen Behandlungsdauer, den Nebenwirkungen sowie dem Fehlen kinderfreundlicher Darreichungsformen geschuldet ist.

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, das spezifisch gegen *M. tuberculosis* wirkt, ist das derzeit einzige verfügbare und zugelassene Medikament, welches den Erreger über eine Energieverarmung der bakteriellen Zielzelle bekämpft. Damit ist es zu einem unverzichtbaren Kombinationspartner für MDR-TB-Regime geworden. Behandelnden Ärzten steht mit Bedaquilin eine weitere wirksame und vor allen Dingen systematische, d. h. eine im Anwendungsgebiet in der Population der jugendlichen Patienten erprobte und mit konkreten Empfehlungen zur Dosierung und Behandlungsdauer versehene Therapieoption in einem äußerst komplexen Therapieumfeld zur Verfügung.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teil der Kombinationstherapie bei Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	9 - 13
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Teil der Kombinationstherapie bei Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren mit und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann	nicht quantifizierbar	9 - 13
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 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teil der Kombinationstherapie bei Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	22.378,63 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Die Kostendarstellung im Rahmen dieses Dokuments zur Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die durch Bedaquilin entstehenden Kosten mit dem Hinweis, dass die Behandlung der MDR-TB laut Fachinformation und den aktuellen Leitlinien immer eine Kombinationstherapie zusammengesetzt aus mehreren wirksamen Medikamenten sein muss.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung <sup>a</sup>	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. Die folgenden Informationen sind der behördlich genehmigten Fachinformation für SIRTURO (Stand Januar 2020) entnommen.

### Diagnostik

SIRTURO muss in Kombination mit mindestens drei Arzneimitteln angewendet werden, gegen die sich das Patientenisolat *in vitro* als empfindlich erwiesen hat. 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. Bei der Auswahl der geeigneten Kombinationstherapie sollten die WHO-Leitlinien berücksichtigt werden. Die Behandlung mit den anderen Arzneimitteln der Kombinationstherapie sollte nach Abschluss der Behandlung mit SIRTURO fortgesetzt 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) gemacht werden. Serum-Kalium-, -Calcium- und -Magnesiumwerte sollten vor Behandlungsbeginn bestimmt und bei Abweichungen von den Normwerten korrigiert werden. Bei Nachweis einer QT-Verlängerung, sollten die Elektrolyte weiterhin überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8 der Fachinformation). Wird Bedaquilin zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet, die das QT-Intervall verlängern (einschließlich Delamanid und Levofloxacin), kann eine additive oder synergistische Wirkung auf die QT-Verlängerung nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist bei der Verschreibung von Bedaquilin zusammen mit Arzneimitteln mit bekanntem Risiko einer QT-Verlängerung Vorsicht geboten. Im Falle einer notwendigen gleichzeitigen Verabreichung solcher Arzneimittel zusammen mit Bedaquilin wird eine klinische Überwachung, einschließlich EKGs in regelmäßigen Abständen, empfohlen. Falls eine gleichzeitige Anwendung von Clofazimin und Bedaquilin notwendig ist, wird eine klinische Überwachung, einschließlich EKGs in regelmäßigen Abständen, empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). 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, wenn der Patient Folgendes entwickelt:

- eine klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie
- ein 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.