

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Bedaquilin

Dossierbewertung vom 15. Mai 2020

Datum des Amendments: 8. Juli 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Hintergrund.....	4
2 Fragestellung.....	4
3 Liste der verwendeten Quellen.....	4
4 Ergebnisse.....	5
4.1 Morbidität.....	5
Referenzen	6

Abkürzungsverzeichnis

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
MGIT	Mycobacteria Growth Indicator Tube
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
TB	Tuberkulose
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

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. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose (TB) bei jugendlichen Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 13. Februar 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie C211 für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 22. Juni 2020 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine ergänzende Bewertung der Ergebnisse der im Dossierverfahren eingereichten Daten zum Endpunkt „Abklingen der TB-Symptomatik“ und „Rückfälle“.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 13. Februar 2020 durch den pU mit dem Herstellerdossier eingereichten Analysen für die Endpunkte „Abklingen der TB-Symptomatik“ und „Rückfälle“ dargestellt und ausgewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Bedaquilin wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Herstellerdossier [2]
- Studienbericht für die Studie C211 [3]
- Nutzenbewertung zu Bedaquilin vom 15. Mai 2020 [1]

4 Ergebnisse

4.1 Morbidität

Abklingen der TB-Symptomatik

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse für den Endpunkt „Abklingen der TB-Symptomatik“ – erhoben durch das ärztliche Prüfpersonal zu Woche 24 – aus dem Studienbericht dargestellt. Es konnte jeweils bei fast 50 % der Teilnehmenden ein teilweises bzw. vollständiges Abklingen der TB-Symptomatik festgestellt werden. Ein standardisiertes Vorgehen mit a priori definierten Kriterien zur Einteilung war bei der multizentrischen Studie nicht vorgesehen. Es lag im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals, eine Einteilung in „vollständig abgeklungen“, „teilweise abgeklungen“, „nicht abgeklungen“ vorzunehmen. Hinzu kommen weitere Einschränkungen in der Aussagekraft des Endpunktes aufgrund des einarmigen Studiendesigns, der geringen Fallzahl und der kurzen Beobachtungsdauer von 24 Wochen. Aus diesen Gründen können die Ergebnisse des Endpunktes nicht nachvollzogen werden. In der Nutzenbewertung vom 15. Mai 2020 wurden die Limitationen dieses Endpunktes bereits angemerkt.

Tabelle 1: Abklingen der TB-Symptomatik¹⁾ bis Woche 24; Datenschnitt: 14.11.2017, Studie C211 (Kohorte 1)

Studie C211	Bedaquilin + BR ITT-Population N = 15
Personen, bei denen der Endpunkt erhoben wurde, n (%)	14 (93,3) ²⁾³⁾
<i>Abklingen der TB-Symptomatik, n (%)</i>	
Vollständig abgeklungen	7 (46,7) ⁴⁾
Teilweise abgeklungen	7 (46,7) ⁴⁾
Nicht abgeklungen	0 (0,0) ³⁾

¹⁾ Der Endpunkt wird durch das ärztliche Prüfpersonal erhoben.

²⁾ Eine Person hat die Studie vorzeitig abgebrochen, weshalb Ergebnisse zu Woche 24 von 14 Personen vorliegen.

³⁾ In Modul 4 des Dossiers werden die Ergebnisse nach der Methode „Primäres Fehlen = Failure“ dargestellt, weshalb Ergebnisse für alle 15 an der Studie teilnehmenden Personen vorliegen (n = 15). Hierbei werden fehlende Werte aufgrund eines Studienabbruchs als „TB-Symptomatik nicht abgeklungen“ gewertet. In der Studie trifft dies auf eine Person zu („Nicht abgeklungen“: n = 1 (6,7 %)). Die Darstellung erfolgte ausschließlich für das Dossier (Modul 4).

⁴⁾ Eigene Berechnung des prozentualen Anteils der Studienteilnehmenden je Kategorie bezogen auf ITT-Population (N = 15).

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; ITT: Intention-to-Treat; TB: Tuberkulose.

Rückfall

Im Beobachtungszeitraum von 24 Wochen traten keine Rückfälle bei Personen mit MGIT-auswertbaren Proben (n = 8) in Kohorte 1 (N = 15) auf.

Es gibt Limitationen bei der Erhebung des Endpunktes. Der Endpunkt beruht, wie der Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“, auf einem objektiven standardisierten labordiagnostischen Verfahren (Mycobacteria Growth Indicator Tube, MGIT), das nur bei Personen mit bestätigter TB und MGIT-fähigen Proben erhoben werden kann, wodurch nicht die gesamte Studienpopulation mitumfasst ist. Im Gegensatz zum Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ werden die Rückfälle (also bestätigte positive Fälle im Auswurf) nach erfolgreicher Kulturkonversion untersucht. Es bleibt jedoch unklar, ob Rückfälle gezählt werden, wenn im Anschluss erneut eine Erregerfreiheit nachgewiesen werden konnte. Hinzu kommen weitere Einschränkungen in der Aussagekraft des Endpunktes aufgrund des einarmigen Studiendesigns, der geringen Fallzahl und der kurzen Beobachtungsdauer von 24 Wochen. Aufgrund der oben genannten Limitationen ist die Aussagekraft des Endpunktes stark eingeschränkt.

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Bedaquilin vom 15. Mai 2020 [online]. 2020. [Zugriff: 06.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3547/2020-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Bedaquilin_D-520.pdf.
2. **Janssen-Cilag.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Bedaquilin (Sirturo®). Modul 4 A: Teil der Kombinationstherapie bei Jugendlichen ab zwölf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, 2019 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); veröffentlicht 2020. [Zugriff: 30.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3545/2020-02-13_Modul4A_Bedaquilin.pdf.
3. **Janssen Research Development.** Cohort 1 Week 24 Interim Analysis. A phase 2, open-label, multicenter, single-arm study to evaluate the pharmacokinetics, safety, tolerability and anti-mycobacterial activity of TMC207 in combination with a background regimen (BR) of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) medications for the treatment of children and adolescents 0 months to <18 Years of age who have confirmed or probable pulmonary MDR-TB. 30 July 2018. Interim Statistical Analysis Plan; Addendum to Summary of Clinical Efficacy of 13 September 2018 [unveröffentlicht]. 2018.