

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

Nutzenbewertung vom 1. Juli 2021

Datum des Amendments: 12. August 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Hintergrund.....	4
2 Fragestellung.....	4
3 Liste der verwendeten Quellen.....	4
4 Ergebnisse.....	5
4.1 Morbidität: Abklingen der klinischen Symptomatik.....	5
Referenzen	5

Abkürzungsverzeichnis

eCRF	Electronic case report form
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MDR-TB	Multi-drug-resistant Tuberculosis (multiresistente Tuberkulose)
mITT	Modified Intention-to-Treat
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 im Alter von 5 bis unter 12 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (engl. Multidrug Resistant Tuberculosis, MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann, eingeschlossen.

Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie TMC207-C211 (im Folgenden Studie C211 genannt) für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Studie C211 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antibakteriellen Aktivität von Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB und einem Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren. Für die Nutzenbewertung ist die Kohorte 2, in der die Altersklasse ≥ 5 bis < 12 Jahre untersucht wurde, relevant.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 10. August 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

In der Nutzenbewertung wurde der Endpunkt Abklingen der klinischen Symptomatik aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Im Stellungnahmeverfahren hat der pU dazu Stellung genommen. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine ergänzende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse des Endpunktes Abklingen der klinischen Symptomatik.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die Ergebnisse zum Endpunkt Abklingen der klinischen Symptomatik (globale Beurteilung) der Kohorte 2 der Studie C211 dargestellt und bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Folgende Quellen wurden für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU ([1])
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie C211 [2]

4 Ergebnisse

4.1 Morbidität: Abklingen der klinischen Symptomatik

Mit seiner Stellungnahme hat der pU dargelegt, dass die 10 Symptome, die in die Beurteilung der Tuberkulose (TB)-Symptomatik eingingen, unter Protokoll-Amendment 3 und 4 der Studie C211 zwar nicht im eCFR zu den Postbaseline-Visiten erhoben wurden, jedoch das ärztliche Prüfpersonal das Vorhandensein der Symptome in den Quelldokumenten dokumentiert hatte, diese Daten somit zur Beurteilung des Abklingens der Symptomatik zur Verfügung standen und nachträglich nach Inkrafttreten des Protokoll-Amendments 5 in die eCFR übertragen wurden. Der pU bestätigte in seiner Stellungnahme, dass in der Studie C211 keine Kriterien vorgegeben waren, anhand derer das ärztliche Prüfpersonal die globale Beurteilung der Symptomatik (abgeklungen, teilweise abgeklungen, nicht abgeklungen) vornahm. Daher bleiben Zweifel hinsichtlich einer standardisierten Einschätzung zum Abklingen der Anzeichen und Symptome bestehen. Die Ergebnisse der globalen Beurteilung sind in Tabelle 1 für die mITT-Population abgebildet.

Tabelle 1: Globale Beurteilung zum Abklingen der Anzeichen und Symptome an Woche 24 in der Studie C211 (Kohorte 2)

Studie C211 (Kohorte 2) ¹⁾	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 13 ²⁾
Abklingen der Anzeichen und Symptome zu Woche 24	
Abgeklungen, n (%)	10 (76,9)
Teilweise abgeklungen, n (%)	1 (7,7)
Nicht abgeklungen, n (%)	1 (7,7)
Fehlend, n (%)	1 (7,7)

¹⁾ Datenschnitt 10.01.2019

²⁾ mITT-Population (alle Personen der ITT-Population mit bestätigter oder wahrscheinlicher MRD-TB). 2 Personen der ITT-Population wurden nicht in der mITT-Population berücksichtigt: 1 Person aufgrund der Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien und 1 Person aufgrund der Sensitivität gegenüber Rifampicin.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose; mITT: modified Intention-to-Treat

Die Daten sind mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden und die Aussagekraft der Ergebnisse ist entsprechend eingeschränkt.

Referenzen

1. **Janssen-Cilag.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Bedaquilin (Sirturo) [unveröffentlicht]. 22.07.2021.
2. **Janssen Research and Development.** 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. Cohort 2 week 24 primary analysis: Clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.