

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Delamanid (Delyba[®])

Otsuka Novel Products GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 03.11.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Delamanid	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	35
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	36

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	<i>Breast cancer resistance protein</i>
BID	<i>Bis in die</i> (lat.) Zweimal täglich (Dosierungsangabe)
BSEP	<i>Bile salt export pump</i> (Gallensäure-Exportpumpe)
Bspw.	Beispielsweise
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CYP	Cytochrom P450
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
DM-6705	Delamanid Metaboliten 6705
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicine Agency</i> (Europäische Arzneimittelagentur)
EPAR	<i>European public assessment report</i> (Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht)
EURD-Liste	<i>European Union reference dates list</i> (Liste der Referenzdaten der Europäischen Union)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
g/dl	Gramm/Deziliter
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H	Isoniazid
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
ITT	<i>Intention to treat</i>
Kg	Kilogramm
LOCF	<i>Last observation carried forward</i>
MAH	<i>Marketing Authorisation Holder</i> (Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MDR-TB	<i>Multidrug-resistant tuberculosis</i> (Multiresistente Tuberkulose)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mg	Milligramm
MGIT	<i>Mycobacteria growth indicator tube</i>
MITT	<i>Modified intention to treat</i>
M. tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OATP1	<i>Organic anion transporting polypeptide 1</i> (Organischer Anionentransporter 1)
OATP3	<i>Organic anion transporting polypeptide 3</i> (Organischer Anionentransporter 3)
OATP1B1	<i>Organic anion transporting polypeptide 1B1</i> (Organischer Anionentransporter 1B1)
OATP1B3	<i>Organic anion transporting polypeptide 1B3</i> (Organischer Anionentransporter 1B3)
OBR	<i>Optimized background treatment regimen</i> (Optimiertes Hintergrund-Behandlungsschema)
OC	<i>Observed cases</i>
OCT1	<i>Organic cation transporter 1</i> (Organische Kationentransporter 1)
OCT2	<i>Organic cation transporter 2</i> (Organische Kationentransporter 2)
PP	<i>Per protocol</i>
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	<i>Corrected QT interval</i> (Korrigiertes QT-Intervall)
QTcF	<i>Corrected QT interval (by Fridericia's formula)</i> (Frequenzkorrigiertes QT-Intervall (korrigiert mit Fridericia-Formel))
R	Rifampicin
RMP	Risikomanagement-Plan
SCC	<i>Sputum culture conversion</i> (Sputumkultur-Konversion)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes UE
TB	Tuberkulose
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i> (Unter Behandlung auftretendes UE)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
Z	Pyrazinamid
z. B.	Zum Beispiel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Otsuka Novel Products GmbH
Anschrift:	Erika-Mann-Straße 21, 80636 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Otsuka Novel Products GmbH
Anschrift:	Erika-Mann-Straße 21, 80636 München

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, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Delamanid
Handelsname:	Deltyba®
ATC-Code:	J04AK06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	39921
Pharmazentralnummer (PZN)	10286888
ICD-10-GM-Code	<p>A15.0 Lungentuberkulose, durch mikroskopische Untersuchung des Sputums gesichert, mit oder ohne Nachweis durch Kultur oder molekularbiologische Verfahren</p> <p>Tuberkulös:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronchiektasie • Fibrose der Lunge • Pneumonie • Pneumothorax <p>durch mikroskopische Untersuchung des Sputums gesichert, mit oder ohne Nachweis durch Kultur oder molekularbiologische Verfahren</p> <p><u>Im Besonderen:</u></p> <p>A15.1 Lungentuberkulose, nur durch Kultur gesichert Unter A15.0 aufgeführte Zustände, nur durch Kultur gesichert</p> <p>A15.2 Lungentuberkulose, histologisch gesichert Unter A15.0 aufgeführte Zustände, histologisch</p>

	<p>gesichert</p> <p>A15.3 Lungentuberkulose, durch sonstige und nicht näher bezeichnete Untersuchungsverfahren gesichert</p> <p>Unter A15.0 aufgeführte Zustände, die gesichert sind, bei denen jedoch keine Angabe darüber vorliegt, mit welchem Verfahren sie gesichert wurden</p> <p>Unter A15.0 aufgeführte Zustände, molekularbiologisch gesichert</p> <p>A16.0 Lungentuberkulose, weder bakteriologisch, molekularbiologisch noch histologisch gesichert</p> <p>Tuberkulös:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronchiektasie • Fibrose der Lunge • Pneumonie • Pneumothorax <p>weder bakteriologisch, molekularbiologisch noch histologisch gesichert</p> <p><u>Im Besonderen:</u></p> <p>A16.1 Lungentuberkulose, bakteriologische, molekularbiologische und histologische Untersuchung nicht durchgeführt</p> <p>Unter A16.0 aufgeführte Zustände, bakteriologische, molekularbiologische und histologische Untersuchung nicht durchgeführt</p> <p>A16.2 Lungentuberkulose ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung</p> <p>Lungentuberkulose</p> <p>Tuberkulös:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronchiektasie • Fibrose der Lunge • Pneumonie • Pneumothorax <p>o.n.A. (ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung)</p> <p>U82.-! Mykobakterien mit Resistenz gegen Antituberkulotika (Erststrangmedikamente)</p> <p><u>Im Besonderen:</u></p>
--	--

	<p>U82.0! <i>Mycobacterium tuberculosis</i> mit Resistenz gegen ein oder mehrere Erstrangmedikamente</p> <p><i>Exkl.:</i> Resistenz sowohl gegen Isoniazid als auch gegen Rifampicin sowie gegebenenfalls gegen weitere Erstrangmedikamente (U82.1!)</p> <p>U82.1! Multi-Drug Resistant Tuberculosis [MDR-TB]</p> <p><i>Hinw.:</i> Resistenz sowohl gegen Isoniazid als auch gegen Rifampicin sowie gegebenenfalls gegen weitere Erstrangmedikamente</p>
Alpha-ID	<p>I126912 Bakteriologisch gesicherte Lungentuberkulose</p> <p>I29284 Bakteriologisch und durch mikroskopische Sputumuntersuchung gesicherte Lungentuberkulose</p> <p>I111143 Sputumpositive Lungentuberkulose</p> <p><u>Im Besonderen:</u></p> <p>I29285 Durch Kultur gesicherte Lungentuberkulose</p> <p>I29286 Histologisch gesicherte Lungentuberkulose</p> <p>I29287 Gesicherte Lungentuberkulose</p> <p>I29293 Bakteriologisch und histologisch nicht gesicherte Lungentuberkulose</p> <p><u>Im Besonderen:</u></p> <p>I94022 Bakteriologisch und histologisch nicht untersuchte Lungentuberkulose</p> <p>I14574 Lungen-TBC [Tuberkulose]</p> <p>I14573 Lungentuberkulose</p> <p>I93998 Tuberkulöse Lungeninfektion durch ein atypisches Mykobakterium</p> <p>I97838 Mykobakterien mit Resistenz gegen Antituberkulotika (Erstrangmedikamente)</p> <p><u>Im Besonderen:</u></p> <p>I108966 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> mit Resistenz gegen ein oder mehrere Erstrangmedikamente</p> <p>I115813 Tuberkulose mit Resistenz gegen Erstrangmedikament</p> <p>I108967 Multi-Drug Resistant Tuberculosis</p> <p>I108968 MDR-TB [Multi-Drug Resistant Tuberculosis]</p>

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)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Deltyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei <u>Erwachsenen</u> , indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.	27.04.2014	A
Deltyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei <u>Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg</u> indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.	27.10.2020	B
Deltyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei <u>Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern (mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg)</u> indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.	16.09.2021	
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 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

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 1-6 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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Deltyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen , indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.	Nicht zutreffend
B	Deltyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern (mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg) indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.	Nicht zutreffend

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 Unterstreichung zu markieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Delamanid ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.

Delamanid wurde am 1. Februar 2008 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden durch die European Medicines Agency (EMA) ausgewiesen.

Die Verfahrensordnung des G-BA berücksichtigt folgende Besonderheit bei einem Orphan Drug-Status: „Der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen vorbehaltlich eines Beschlusses nach § 58 nicht vorgelegt werden“. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs mit einem Umsatz von unter 50 Millionen Euro zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den European Public Assessment Report = EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 6 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz. Für diese Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollten vergleichende Daten herangezogen werden.

Wie bereits ausgeführt, wurde Delamanid am 1. Februar 2008 ein Orphan-Drug Status von der EMA zugesprochen. Dementsprechend wurde im vorliegenden Dossier keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) definiert.

Bei Delamanid handelt es sich um ein Antibiotikum, welches in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt. Gemäß § 5 Abs. 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.²

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)

Tabelle 1-7 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Ergebnisse aus Modul 4.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Delamanid

Patienten-relevanter Endpunkt	Studie (Popula-tion)	Delamanid + OBR Gruppe 1 (100 mg BID)		Delamanid + OBR Gruppe 2 (200 mg BID)		Placebo + OBR		Vergleich Delamanid vs. Placebo				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		N		N		N		HR (95 %-KI) p-Wert	RR (95 %-KI) p-Wert	RD (95 %-KI) p-Wert	OR (95 %-KI) p-Wert	
Mortalität (Todesfälle), n (%)	242-09-213 (ITT)	341	18 (5,3)	-	-	170	8 (4,7)	-	1,122 (0,498; 2,527) 0,7815	0,0057 (-0,034; 0,045) 0,7774	1,128 (0,480; 2,651) 0,7815	<i>Nicht quantifizierbar</i>
Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion (SCC) (MGIT-System) nach 2 Monaten, n (%)	242-07-204 (MITT)	141	64 (45,4)	136	57 (41,9)	125	37 (29,6)	-	100 mg: 1,534 (1,107; 2,124) 0,0083 200 mg: 1,416 (1,012; 1,980) 0,0393	100 mg: 0,158 (0,043; 0,273) 0,0070 200 mg: 0,123 (0,008; 0,238) 0,0363	100 mg: 1,977 (1,190; 3,283) 0,0082 200 mg: 1,716 (1,027; 2,867) 0,0388	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-09-213 (MITT)	226	132 (58,4)	-	-	101	54 (53,5)	-	1,096 (0,889; 1,352) 0,3818	0,0494 (-0,067; 0,166) 0,4061	1,222 (0,762; 1,960) 0,4052	<i>Nicht quantifizierbar</i>
Anteil der Patienten mit dauerhafter SCC nach 6 Monaten (MGIT-System), n (%)	242-09-213 (MITT)	226	173 (76,5)	-	-	101	78 (77,2)	1,12 (0,86; 1,46) (Zeit bis SCC in Tagen) 0,4123	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten-relevanter Endpunkt	Studie (Population)	Delamanid + OBR Gruppe 1 (100 mg BID)		Delamanid + OBR Gruppe 2 (200 mg BID)		Placebo + OBR		Vergleich Delamanid vs. Placebo				Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		N		N		N		HR (95 %-KI) p-Wert	RR (95 %-KI) p-Wert	RD (95 %-KI) p-Wert	OR (95 %-KI) p-Wert	
Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (MGIT-System), Anzahl der Patienten mit erster SCC, n (%)	242-07-204 (MITT)	141	71 (50,4)	136	68 (50,0)	125	39 (31,2)	100 mg: 1,856 (1,255; 2,745) 0,0011 200 mg: 1,849 (1,246; 2,743) 0,0013	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>
Mediane Zeit in Tagen bis SCC nach 6 Monaten (95 %-KI)	242-09-213 (MITT)	226	51 (43; 57)	-	-	101	57 (56; 64)	1,17 (0,91; 1,51) 0,2157	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-09-213 (LOCF)	226	44 (37; 56)	-	-	101	57 (50; 64)	1,24 (0,96; 1,60), 0,0930	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten-relevanter Endpunkt	Studie (Popula-tion)	Delamanid + OBR Gruppe 1 (100 mg BID)		Delamanid + OBR Gruppe 2 (200 mg BID)		Placebo + OBR		Vergleich Delamanid vs. Placebo			Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		N		N		N		RR (95 %-KI) p-Wert	RD (95 %-KI) p-Wert	OR (95 %-KI) p-Wert	
Behandlungsergebnis nach 30 Monaten, n (%)	242-09-213 (MITT, LOCF) (erfolgreich)	226	173 (76,5)	-	-	101	78 (77,2)	0,991 (0,872; 1,127) 0,8951	-0,007 (-0,105; 0,0912) 0,8927	1,041 (0,593; 1,828) 0,8887	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-09-213 (MITT, LOCF) (nicht erfolgreich)	226	53 (23,5)	-	-	101	23 (22,8)	1,030 (0,670; 1,582) 0,8933	0,007 (-0,092; 0,105) 0,8927	1,039 (0,595; 1,815) 0,8933	<i>Nicht quantifizierbar</i>
Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse, n (%)	242-09-213 (MITT) (erfolgreich)	224	182 (81,3)	-	-	101	85 (84,2)	0,965 (0,869; 1,073) 0,5269	-0,029 (-0,117; 0,059) 0,5155	0,816 (0,434; 1,533) 0,5269	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-09-213 (MITT) (nicht erfolgreich)	224	42 (18,8)	-	-	101	16 (15,8)	1,184 (0,670; 2,022) 0,5269	0,029 (-0,059; 0,117) 0,5155	1,226 (0,652; 2,304) 0,5269	<i>Nicht quantifizierbar</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten-relevanter Endpunkt	Studie (Ergebnis)	Delamanid + OBR Gruppe 1 (100 mg BID)		Delamanid + OBR Gruppe 2 (200 mg BID)		Placebo + OBR		Vergleich Delamanid vs. Placebo			Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		N		N		N		RR (95 %-KI) p-Wert	RD (95 %-KI) p-Wert	OR (95 %-KI) p-Wert	
Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse, n (%)	242-10-116 (erfolgreich)	421	269 (63,9)	-	-	-	-	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-10-116 (nicht erfolgreich)	421	152 (36,1)	-	-	-	-	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>
Wirksamkeit (MGIT-System), n (%)	242-07-208 (Ansprechen)	132	105 (79,5)	73	55 (75,3)	-	-	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-07-208 (Nicht-Ansprechen)	132	27 (20,5)	73	18 (24,7)	-	-	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>
Kulturstatus nach 24 Wochen, n (%)	242-12-401 (Negativ)	147	116 (79)	-	-	-	-	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-12-401 (Positiv)	147	22 (15)	-	-	-	-	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten-relevanter Endpunkt	Studie (Art UE)	Delamanid + OBR Gruppe 1 (100 mg BID)		Delamanid + OBR Gruppe 2 (200 mg BID)		Placebo + OBR		Vergleich Delamanid vs. Placebo			Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		N		N		N		RR (95 %-KI) p-Wert	RD (95 %-KI) p-Wert	OR (95 %-KI) p-Wert	
Sicherheit und Verträglichkeit, n (%)	242-07-204 (TEAEs)	161	145 (90,1)	160	149 (93,1)	160	149 (93,1)	0,984 (0,932; 1,038) 0,5566	-0,015 (-0,065; 0,034) 0,5437	0,804 (0,388; 1,665) 0,5566	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-07-204 (SUEs)	161	16 (9,9)	160	20 (12,5)	160	14 (8,8)	1,282 (0,712; 2,306) 0,4044	0,024 (-0,031; 0,080) 0,3862	1,317 (0,689; 2,520) 0,4044	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-07-204 (Todesfälle)	161	0 (0,0)	160	1 (0,01)	160	0 (0,0)	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-09-213 (TEAEs)	341	336 (98,5)	-	-	170	165 (97,1)	1,015 (0,986; 1,045) 0,2572	0,015 (-0,014; 0,043) 0,3091	2,036 (0,581; 7,133) 0,2572	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-09-213 (schwerwiegende TEAEs)	341	89 (26,1)	-	-	170	47 (27,6)	0,944 (0,698; 1,277) 0,7095	0,0155 (-0,097; 0,066) 0,7109	0,924 (0,611; 1,398) 0,7095	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-09-213 (Todesfälle)	341	15 (4,4)	-	-	170	6 (3,5)	1,246 (0,492; 3,155) 0,6412	0,009 (-0,027; 0,044) 0,6289	1,258 (0,479; 3,302) 0,6412	<i>Nicht quantifizierbar</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten-relevanter Endpunkt	Studie (Art UE)	Delamanid + OBR Gruppe 1 (100 mg BID)		Delamanid + OBR Gruppe 2 (200 mg BID)		Placebo + OBR		Vergleich Delamanid vs. Placebo			Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		N		N		N		RD (95 %-KI) p-Wert	OR (95 %-KI) p-Wert	RR (95 %-KI) p-Wert	
Sicherheit und Verträglichkeit, n (%)	242-07-208 (TEAEs)	137	126 (92,0)	76	74 (97,4)	-	-	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-07-208 (schwerwiegende TEAEs)	137	19 (13,9)	76	6 (7,9)	-	-	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-07-208 (Todesfälle)	137	1 (0,01)	76	0 (0,0)	-	-	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-12-401 (UEs)	202	139 (69)	-	-	-	-	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-12-401 (SUEs)	202	73 (36)	-	-	-	-	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	242-12-401 (Todesfälle)	202	23 (11)	-	-	-	-	-	-	-	<i>Nicht quantifizierbar</i>

BID: bis in die (2 x täglich); HR: Hazard ratio; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MITT: modified intention to treat; OBR: optimized background treatment regimen; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: relatives Risiko; SCC: sputum culture conversion; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAEs: treatment-emergent adverse events

Kodierung A - Erwachsene Patienten:

Die Wahl einer geeigneten Therapie für MDR-TB ist sehr komplex und bedarf eines mehrschrittigen Aufbaus eines individuellen Therapieregimes. Delamanid kann diese Therapieschemata sinnvoll ergänzen und gehört nach der neuesten WHO-Klassifikation zur Gruppe C der Tuberkulosemedikamente. Diese kommen dann zum Einsatz, wenn einzelne Medikamente der Gruppe A und B nicht verwendet werden können.

Für eine Reihe von MDR-TB-/XDR-TB-Patienten stehen nicht mehr ausreichend Antibiotika zur Verfügung, um ein wirksames Therapieregime zusammenstellen zu können. In solchen Fällen stellt die Verfügbarkeit von Delamanid eine wesentliche, zusätzliche Therapieoption für den Patienten dar, und durch das Vermeiden von eventuell inadäquater Therapie kann das Risiko für zusätzliche Resistenzentwicklungen ursprünglich noch wirksamer Antibiotika vermieden werden.

Durch den Orphan-Drug-Status von Delamanid gilt ein Zusatznutzen des Medikaments als belegt. Wie Bhatt et al. (2007) und Takayama et al. (2005) postulieren, wird durch Delamanid die Methoxy- und Keto-Mykolsäure-Biosynthese gehemmt und somit der Zellwandaufbau der Tuberkulosebakterien gestört. Zum Teil können toxische Substanzen durch den Einsatz von Delamanid ersetzt und dadurch möglicherweise Nebenwirkungen für Patienten mit MDR-TB reduziert und ein schnellerer Behandlungserfolg erreicht werden. Delamanid leistet somit einen individuellen Beitrag in dem Portfolio unterschiedlicher Wirkweisen bei der Bekämpfung der Tuberkuloseerreger im Rahmen einer Kombinationstherapie.

Insgesamt zeigten sich in den zwei randomisierten kontrollierten Studien 204 und 213 im Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion sowie in der Dauer bis zu einer Sputumkultur-Konversion klinisch relevante Vorteile für Delamanid gegenüber Placebo.

Auf die Schwierigkeit der Differenzierung der unerwünschten Ereignisse bezogen auf die alleinige Wirkung von Delamanid aufgrund des breiten Nebenwirkungsprofils von OBR wird unter Abschnitt 4.4.1 in Modul 4 eingegangen. Typische Nebenwirkungen, die in den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien beobachtet wurden, waren insbesondere gastrointestinale Symptome, Infektionen und Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. Dies deckt sich mit den Nebenwirkungen, die in der Literatur für die Behandlung von MDR-TB mit Antiinfektiva berichtet werden. Eine Verlängerung des QT-Intervalls wird bekanntermaßen mit neuen TB-Medikamenten wie Bedaquilin und Delamanid in Verbindung gebracht und daher eine regelmäßige EKG-Überwachung empfohlen. Dies wurde, wo erforderlich, in den vorliegenden Studien für diese Nutzenbewertung durchgeführt. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren von geringer oder mäßiger Intensität und gut behandelbar.

Aufgrund der im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse geht der Antragsteller insgesamt von einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Delamanid aus.

Kodierung B – Jugendliche, Kinder und Kleinkinder (Mindestgewicht 10 kg):

Die Behandlung der pädiatrischen MDR-TB folgt im Allgemeinen den gleichen Prinzipien wie die MDR-TB-Behandlung bei Erwachsenen. Es wurden jedoch nur sehr wenige Studien mit TB-Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Arzneimittel mit pädiatrischen Formulierungen sind nur in Ausnahmefällen erhältlich, während die Präparate für Erwachsene in der Regel für kleine Kinder ungeeignet sind. So müssen beispielsweise Tabletten zerkleinert werden, um die Einnahme zu ermöglichen. Dieser Ansatz ist jedoch leicht mit Dosierungsfehlern verbunden, die einerseits zu verminderter Wirksamkeit oder aber auch zu toxischen Wirkungen führen können.

Delamanid wurde in der erwachsenen Patientenpopulation umfangreich untersucht und hat sich als ein wirksames, sicheres und gut verträgliches Arzneimittel erwiesen. Die in pädiatrischen Studien mit Delamanid sowie im Compassionate Use-Programm erhobenen Daten bestätigen die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Delamanid bei pädiatrischen Patienten mit MDR-TB. Delyba erfüllt damit den hohen ungedeckten Bedarf an speziell für Kleinkinder entwickelte Formulierungen und wirksamen, sicheren und gut verträglichen Medikamenten gegen MDR-TB bei Kindern.

Aufgrund der im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse geht der Antragsteller insgesamt von einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Delamanid aus.

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	Deltyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) <u>bei Erwachsenen</u> , indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.	Nicht quantifizierbar
B	Deltyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) <u>bei Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern (mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg)</u> indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.	Nicht quantifizierbar
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)

Kodierung 4A – Erwachsene Patienten:

In Studie 213 lebten nach 30 Monaten der Nachbeobachtung 485 von 511 Patienten (95 %). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Delamanid + OBR und Placebo + OBR.

In Studie 204 erreichte ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten, die mit Delamanid 100 mg + OBR (45,4 %) oder 200 mg + OBR behandelt wurden (41,9 %), bis Tag 57 unter Verwendung des MGIT-Systems eine SCC als an Patienten, die mit Placebo + OBR behandelt wurden (29,6 %). Bei Patienten mit Kavitation war der Anteil der Patienten, die eine SCC erreichten, für Delamanid BID + OBR ebenfalls statistisch signifikant höher als für Placebo + OBR (46,0 % für die Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR und 44,2 % für die Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR im Vergleich zu 28,7 % für Placebo + OBR). Bei Patienten ohne Kavitation war eine numerische Überlegenheit zu beobachten, jedoch ohne statistische Signifikanz. Bei der Erfassung von SCC mittels Kulturen auf festen Nährmedien waren die Unterschiede zugunsten von Delamanid + OBR statistisch signifikant, ebenfalls für die Patienten mit und ohne Kavitation. Die Analyse der LOCF-, OC- und PP-Datensätze sowohl für die Ergebnisse unter Verwendung des MGIT-Systems als auch für die Ergebnisse unter Verwendung fester Nährmedien unterstützte die Ergebnisse aus den MITT-Datensätzen dahingehend, dass der Prozentsatz der Patienten mit SCC an Tag 57 für die Gruppen Delamanid + OBR im Vergleich zur Placebo + OBR-Gruppe durchweg höher war.

In Studie 213 wurde nach 2 und nach 6 Monaten in den Delamanid + OBR-Gruppen eine numerische Überlegenheit im Anteil der Patienten beobachtet, die eine Sputumkultur-Konversion insgesamt und nach Risikokategorie in der MITT-, MITT-LOCF-, PP-, MITT-Bookending- oder ITT-Population erreichten, wobei jedoch keine statistische Signifikanz erreicht wurde. In der MITT-Population erreichten insgesamt 285 von 327 Patienten (87,2 %) nach 6 Monaten eine SCC, davon 198 von 226 Patienten (87,6 %) in der Delamanid + OBR-Gruppe und 87 von 101 Patienten (86,1 %) in der Placebo + OBR-Gruppe.

In Studie 213 gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Analyse des Anteils der Patienten mit dauerhafter SCC nach 18 und 30 Monaten unter Verwendung von MGIT für die MITT-, ITT- oder PP-Population. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten von MGIT-SCC nach 6 Monaten und bis 30 Monate zeigte eine numerische Überlegenheit, aber keine statistische Signifikanz für Delamanid + OBR für die Gruppe mit niedrigem Risiko unter Verwendung der ITT-Stichprobe, jedoch nicht für die Gruppe mit hohem Risiko oder die MITT- oder PP-Population. In der MITT-Population erreichten insgesamt 251 von 327 Patienten (76,8 %) eine dauerhafte SCC, davon 173 von 226 Patienten (76,5 %) in der Delamanid + OBR-Gruppe und 78 von 101 Patienten (77,2 %) in der Placebo + OBR-Gruppe.

In Studie 204 war unter Verwendung des MGIT-Systems und fester Nährmedien die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient schneller eine initiale SCC erreicht, für die Behandlungen mit beiden Dosierungen von Delamanid + OBR im Vergleich zu Placebo + OBR um etwa 85 % höher. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. In der Analyse nach Vorhandensein

oder Nichtvorhandensein von Kavitation bei Studienbeginn waren die Hazard Ratios für beide Dosierungen von Delamanid BID + OBR im Vergleich zu Placebo + OBR bei Patienten mit Kavitation bei Studienbeginn statistisch signifikant höher.

In Studie 213 begünstigte der Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von SCC in der MITT-Population die Delamanid + OBR-Gruppe, die Verteilung zwischen den beiden Behandlungsgruppen erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Es wurde ein Unterschied von 6 Tagen (schneller) in der medianen Zeit bis zur SCC für Delamanid + OBR gegenüber Placebo + OBR beobachtet. Unter Verwendung der vorspezifizierten Risikokategorien wurde statistische Signifikanz für die Gruppe mit niedrigem Risiko (HIV-negativ, keine bilaterale Kavitation) mit einem Unterschied von 13 Tagen (schneller) in der medianen Zeit bis zur SCC für die Delamanid + OBR-Gruppe erreicht.

Unter Verwendung der LOCF-Methode für die MITT-Population war der primäre Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von SCC in der Delamanid + OBR-Gruppe numerisch überlegen und erreichte statistische Signifikanz. Es wurde ein Unterschied von 13 Tagen (schneller) in der medianen Zeit bis zur SCC für Delamanid + OBR gegenüber Placebo + OBR beobachtet. Unter Verwendung der vorspezifizierten Risikokategorien wurde statistische Signifikanz für die Gruppe mit niedrigem Risiko (HIV-negativ, keine bilaterale Kavitation) mit einem Unterschied von 13 Tagen (schneller) bei Erreichen der SCC für die Delamanid + OBR-Gruppe ermittelt.

Die Ergebnisse für die PP- und ITT-Population stimmten mit denen der MITT-Population überein, wobei für die Delamanid + OBR-Gruppe ein Vorteil gezeigt, aber keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Für die PP- und ITT-Population wurde ein Unterschied von 6 Tagen bzw. 7 Tagen schnellerer medianer Zeit bis zur SCC für Delamanid + OBR gegenüber Placebo + OBR beobachtet.

In Studie 213 wurde unter Verwendung der MITT-Population nach 30 Monaten kein signifikanter Unterschied in der erfolgreichen oder nicht erfolgreichen Behandlung (einschließlich Rückfall) für die Gesamtpopulation im Vergleich von Delamanid + OBR zu Placebo + OBR festgestellt. In der Delamanid + OBR-Gruppe erreichten 173 von 226 Patienten (76,5 %) und in der Placebo + OBR-Gruppe 78 von 101 Patienten (77,2 %) ein erfolgreiches Behandlungsergebnis (gesamt: 251 von 327 Patienten, 76,8 %). Ein nicht erfolgreiches Behandlungsergebnis wurde für 53 von 226 Patienten (23,5 %) in der Delamanid + OBR-Gruppe und für 23 von 101 Patienten (22,8 %) in der Placebo + OBR-Gruppe festgestellt (gesamt: 76 von 327 Patienten, 23,2 %).

In Studie 213 wurden die Behandlungsergebnisse vom leitenden Prüfarzt am Ende der OBR-Behandlung bewertet, und es wurde festgestellt, dass sie zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich waren. In der MITT-Population wurde bei 182 von 224 Patienten (81,3 %) in der Delamanid + OBR-Gruppe ein erfolgreiches Behandlungsergebnis (geheilt oder Behandlung abgeschlossen) und bei 42 von 224 Patienten (18,8 %) ein nicht-erfolgreiches Behandlungsergebnis (Behandlung nicht erfolgreich, Behandlung abgebrochen oder gestorben) festgestellt, gegenüber 85 von 101 Patienten (84,2 %) mit erfolgreichem Behandlungsergebnis und 16 von 101 Patienten (15,8 %) mit nicht-erfolgreichem Behandlungsergebnis in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Placebo + OBR-Gruppe. Es wurde keine statistische Signifikanz im Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erreicht.

In Studie 116 erreichten 269 der 421 Patienten (63,9 %) aus Studie 204 ein erfolgreiches Behandlungsergebnis gegenüber 152 von 421 Patienten (36,1 %) mit einem nicht-erfolgreichen Behandlungsergebnis.

In Studie 208 sprachen auf der Grundlage des MGIT-Systems (unabhängig vom Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Kavitationen) 160 von 205 Patienten (78,0 %) auf die Behandlung an, darunter 143 von 205 Patienten (69,8 %) mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion und 17 von 205 Patienten (8,3 %) mit neuer Konversion. 45 von 205 Patienten (22,0 %) sprachen nicht auf die Behandlung an, darunter 24 von 205 Patienten (11,7 %) mit Reversion und 21 von 205 Patienten (10,2 %) mit keiner Konversion. Der prozentuale Anteil der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, war in beiden Dosisgruppen von Delamanid + OBR ähnlich (zwischen 75 und 80 %).

Von den Patienten, die bei der Aufnahme in das Compassionate Use-Programm (Studie 401) kulturpositiv waren und die 24-wöchige Delamanid-Behandlung abschlossen, wiesen 79 % (116/147) nach 24 Wochen ein negatives Kulturergebnis auf, und 15 % (22/147) der Patienten blieben kulturpositiv, während die Ergebnisse für 6 % (9/147) der Patienten nicht verfügbar waren.

In Studie 204 wurde allen Patienten, sowohl in der Delamanid- als auch in der Placebogruppe, ein vergleichbares und nebenwirkungsreiches OBR verabreicht. Entsprechend wurden bei mehr als 90 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe TEAEs berichtet: bei 145 von 161 Patienten (90,1 %) in der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe, bei 149 von 160 Patienten (93,1 %) in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe und bei 149 von 160 Patienten (93,1 %) in der Placebo + OBR-Gruppe. Die Prozentsätze der Patienten mit SUEs waren für die gesamte Delamanid BID + OBR-Gruppe etwas höher (36/321, 11,2 %) im Vergleich zur Placebo + OBR-Gruppe (14/160, 8,8 %), und ebenso für die Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe (20/160, 12,5 %) im Vergleich zur 100 mg BID + OBR-Gruppe (16/161, 9,9 %). Der Prozentsatz der Patienten mit schweren TEAEs und der Patienten, die die Behandlung aufgrund von UEs abbrachen, war gering und in den drei Behandlungsgruppen ähnlich. Insgesamt 14 von 481 der Patienten (2,9 %) brachen die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund eines UEs ab: 4 von 161 Patienten (2,5 %) in der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe, 6 von 160 Patienten (3,8 %) in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe und 4 von 160 Patienten (2,5 %) in der Placebo + OBR-Gruppe.

In Studie 204 trat ein Todesfall aufgrund eines TEAE auf. Eine 50-jährige Asiatin mit MDR-TB, die Delamanid 200 mg BID + OBR erhielt, starb an Tag 8 der Behandlungsphase an Atemversagen. Die relevante Krankengeschichte der Patientin umfasste Anämie und Diabetes mellitus.

In Studie 213 traten insgesamt bei 501 von 511 Patienten (98,0 %) TEAEs auf. Die Inzidenz von TEAEs war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (336 von 341 Patienten [98,5 %] in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Delamanid + OBR-Gruppe und 165 von 170 Patienten [97,1 %] in der Placebo + OBR-Gruppe). Es gab 136 von 511 Patienten mit (26,6 %) schwerwiegenden TEAEs, und die Inzidenz war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (89 von 341 Patienten [26,1%] in der Delamanid + OBR-Gruppe und 47 von 170 Patienten [27,6 %] in der Placebo + OBR-Gruppe). Insgesamt brachen 11 von 511 Patienten (2,2 %) die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund von UEs ab, wobei die Häufigkeit in beiden Behandlungsgruppen ähnlich war (8 von 341 Patienten [2,3 %] in der Delamanid + OBR-Gruppe und 3 von 170 Patienten [1,8 %] in der Placebo + OBR-Gruppe). Insgesamt 21 von 511 Patienten (4,1 %) starben aufgrund von UEs während der Studie und die Inzidenz war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (15 von 341 Patienten [4,4 %] in der Delamanid + OBR-Gruppe und 6 von 170 Patienten [3,5 %] in der Placebo + OBR-Gruppe).

Die Inzidenz von Todesfällen infolge von TEAEs war in Studie 213 in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Insgesamt 21 von 511 Patienten (4,1 %) hatten tödliche TEAEs: 15 von 341 Patienten (4,4 %) in der Delamanid + OBR-Gruppe und 6 von 170 Patienten (3,5 %) in der Placebo + OBR-Gruppe. Die insgesamt am häufigsten berichteten tödlichen TEAEs standen im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung oder der Zielindikation der Studie und wurden als Tuberkulose (berichtet bei 3 Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe), akutes Atemversagen (berichtet bei 2 Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe), Pneumonie und Hämoptyse (beide berichtet bei einem Patienten in jeder Behandlungsgruppe) berichtet. Keine der tödlichen TEAEs wurde als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen.

In Studie 208 traten insgesamt bei 93,9 % (200/213) der Patienten TEAEs auf, und 3,3 % (7/213) der Patienten wurden aufgrund von TEAEs aus der Studie ausgeschlossen. Schwerwiegende TEAEs wurden bei 11,7 % (25/213) der Patienten gemeldet. Im Rahmen dieser Studie wurde ein Todesfall gemeldet. Patient Ein 25-jähriger Asiate mit einer 3-jährigen Vorgeschichte in der Behandlung von Tuberkulose und MDR-TB, der Delamanid 100 mg BID + OBR erhielt, starb an Versuchstag 71, 62 Tage nach Absetzen von Delamanid an Tag 9 der Behandlungsperiode, an rechtsventrikulärem Versagen.

Im Compassionate Use-Programm (Studie 401) waren die am häufigsten gemeldeten UEs Übelkeit, Erbrechen und eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. Ein abnormales QT-Intervall oder Verlängerung war auch das am häufigsten beobachtete schwerwiegende unerwünschte Ereignis, das in kausalem Zusammenhang mit Delamanid stand, wobei 7 Ereignisse bei 3 % (7/202) der Patienten gemeldet wurden. Bei 3 von 202 Patienten (1 %) wurde eine korrigierte QT-Verlängerung (QTc) > 500 msec beobachtet.

Kodierung 4B – bei Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern (mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg):

In der Studie 233 erreichten 33 von 37 Patienten (89,2 %) ein erfolgreiches Behandlungsergebnis (geheilt oder Behandlung abgeschlossen) und lediglich 4 von 37 Patienten (10,8 %) ein nicht-erfolgreiches Behandlungsergebnis (lost to follow-up oder gestorben). Im Compassionate Use-Programm (Studie 401) wiesen 20 von 25 pädiatrischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten (80 %) nach 24 Wochen Delamanid-Behandlung (+ OBR) einen negativen Kulturstatus auf.

Auf die Schwierigkeit der Differenzierung der unerwünschten Ereignisse bezogen auf die alleinige Wirkung von Delamanid aufgrund des breiten Nebenwirkungsprofils von OBR wird unter Abschnitt 4.4.1 in Modul 4 eingegangen. Typische Nebenwirkungen, die in den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien beobachtet wurden, waren insbesondere gastrointestinale Symptome, Infektionen und Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. Dies entspricht dem Nebenwirkungsprofil, welches im Rahmen der Behandlung von erwachsenen MDR-TB-Patienten beobachtet wird. Eine Verlängerung des QT-Intervalls wird bekanntermaßen mit neuen TB-Medikamenten wie Bedaquilin und Delamanid in Verbindung gebracht und daher eine regelmäßige EKG-Überwachung empfohlen. Dies wurde, wo erforderlich, in den vorliegenden Studien für diese Nutzenbewertung durchgeführt. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren von geringer oder mäßiger Intensität und gut behandelbar.

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)

Laut der Fachinformation ist Delamanid (Delyba®) zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.

Eine Einschränkung, bezogen auf das Alter der Patienten, gibt es nicht, einzig allein wichtig ist das Mindestkörpergewicht bei Kindern von 10 kg. Die verfügbaren Behandlungsoptionen bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen mit MDR-TB sind stark eingeschränkt, weshalb davon auszugehen ist, dass ein Behandlungsregime mit Delamanid bei vielen der Erkrankten eingesetzt wird.

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)

Delamanid ist ein Antituberkulotikum, das für die Behandlung von pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) zum Einsatz kommt. Die multiresistente Tuberkulose wird durch Mykobakterien hervorgerufen, die mindestens eine Resistenz gegen zwei der effektivsten Antituberkulotika Rifampicin und Isoniazid aufweisen. Die MDR-TB tritt entweder als primäre und sekundäre Resistenzen auf. Eine primäre Resistenz tritt auf, wenn sich eine Person direkt mit resistenten Stämmen von Mykobakterien infiziert und die sekundäre Resistenz, wenn die Bakterien im Laufe der Behandlung resistent werden. Bei einer sekundären Resistenz kann sich im Fall einer inadäquaten Therapie bei erkrankten Personen durch Selektion resistenter Erreger entwickeln.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zielgruppe sind alle Kinder und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg sowie alle Erwachsene mit pulmonaler MDR-TB. Patienten mit MDR-TB sprechen nicht auf die 6-monatige Standardtherapie mit Medikamenten der Standardtherapie an, so muss die Behandlungsdauer mindestens 18 - 20 Monate fortgeführt werden. Dabei müssen die Medikamente der Standardtherapie durch Medikamente der Nicht-Standardtherapie substituiert werden, bei denen die Wirksamkeit mit Unsicherheiten einhergeht bspw. eine höhere Toxizität aufweisen.

Aufgrund der niedrigen Prävalenz von TB in Deutschland empfiehlt die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin „Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten“ erst bei länger als acht Wochen anhaltendem Husten die Durchführung eines Röntgenthorax in zwei Ebenen. Da in Deutschland fast ausschließlich Risikopatienten von TB betroffen sind, gilt diese Empfehlung vor allem vorbelasteten Patienten mit HIV, TB-Kontaktpersonen, etc.

Beim Auftreten einer TB im Kindesalter sind einige Besonderheiten zu beachten. Jede Erkrankung, die bei Kindern bis zum 15. Lebensjahr auftritt, sollte in enger Zusammenarbeit mit erfahrenen Fachzentren behandelt werden. Kinder unterliegen einem besonders hohen Risiko nach einer Infektion an Tuberkulose zu erkranken, wobei die Wahrscheinlichkeit hierfür in den ersten beiden Jahren nach der Infektion am größten ist. Die Besonderheit hierbei ist, dass das Krankheitsprogressionsrisiko in den ersten 3 Jahren und ab dem 10. Lebensjahre sehr hoch ist. Bei unbehandelten Kindern liegt die Progredienz im ersten Lebensjahr bei 50 %, bei Kindern bis zum dritten Lebensjahr bei 25 %, bei Kindern unter 3 Jahren bei 2,5-5 % und bei Kindern über 10 Jahren bei 10-20 %. In Anbetracht der erzielten Ergebnisse unter der Behandlung mit Delamanid, hat dieser neuartige Wirkstoff das Potential, die unzureichenden Therapieoptionen zur Behandlung der MDR-TB bei Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg zu erweitern und sowohl erkrankten Patienten bessere Aussichtschanzen auf Heilung zu bieten als auch die Mortalitätsraten zu senken.

Primäres Therapieziel ist die Heilung der MDR-TB-Erkrankung mittels einer antituberkulotischen Kombinationstherapie, die möglichst zeitnah die TB-Erreger bekämpfen soll. Mit einer geeigneten individuellen Therapie soll primär die Heilung der MDR-TB-Erkrankung erreicht werden. Durch das Erreichen des primären Ziels - der Heilung - können Tod, Rückfälle sowie Übertragungen und die Entwicklung neuer Resistenzen verhindert werden.

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 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Zur Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) <u>bei Erwachsenen</u> , wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.	61 (56 - 67)
B	Zur Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) <u>bei Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern (mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg)</u> , wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann	2 (1 - 3)
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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Als Teil einer Kombinationsbehandlung bei Erwachsenen mit multiresistenter Tuberkulose	Zur Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen , wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	61 (56 - 67)
B	Als Teil einer Kombinationsbehandlung für multiresistenter Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg	Zur Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern (mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg) , wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	2 (1 - 3)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Als Teil einer Kombinationsbehandlung bei Erwachsenen mit multiresistenter Tuberkulose	25.200,98 €
B	Als Teil einer Kombinationsbehandlung für multiresistenter Tuberkulose bei Jugendlichen und Kinder mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg	25.200,98 €
	Als Teil einer Kombinationsbehandlung für multiresistenter Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg bis < 50 kg	12.600,49 €
	Als Teil einer Kombinationsbehandlung für multiresistenter Tuberkulose bei Kindern mit einem Körpergewicht von ≥ 20 kg bis < 30 kg	6.300,25 €
	Als Teil einer Kombinationsbehandlung für multiresistenter Tuberkulose bei Kindern mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 20 kg	3.150,12 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 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)

Tabelle 1-12: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
B	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Nicht zutreffend.

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)

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Serum-Albumin < 2,8 g/dl (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der Anwendung bei Patienten mit Serum-Albumin \geq 2,8 g/dl)
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke Induktoren von CYP3A4 sind (z. B. Carbamazepin).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es liegen keine Daten vor zur Behandlung mit Delamanid über mehr als 24 aufeinanderfolgende Wochen (siehe Abschnitt der Fachinformation 4.2).

Es liegen keine klinischen Daten von Delamanid vor zur Behandlung

- von extrapulmonaler Tuberkulose (z. B. des zentralen Nervensystems, Knochen)
- von Infektionen mit Mykobakterien anderer Arten als aus dem M. tuberculosis-Komplex
- von latenten Infektionen mit M. tuberculosis

Es liegen keine klinischen Daten vor zur Anwendung von Delamanid als Teil einer Kombinationsbehandlung gegen Wirkstoff-empfindliche M. tuberculosis.

Resistenz gegen Delamanid

Um der Entwicklung von Resistenzen gegen Delamanid vorzubeugen, darf Delamanid für die Behandlung von MDR-TB nur in geeigneten Kombinationstherapien nach WHO-Empfehlungen verwendet werden.

QT-Verlängerung

Bei mit Delamanid behandelten Patienten wurde eine Verlängerung der QT-Zeit beobachtet. Diese Verlängerung nimmt in den ersten 6 bis 10 Wochen der Behandlung langsam zu und stabilisiert sich danach. Die QTc-Verlängerung korreliert sehr eng mit dem Delamanid Hauptmetaboliten DM-6705. Plasmaalbumin und CYP3A4 regulieren die Bildung bzw. den Stoffwechsel von DM-6705 (siehe Besondere Erwägungen unten).

Allgemeine Hinweise

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung und monatlich während des gesamten Verlaufs der Behandlung mit Delamanid ein EKG (Elektrokardiogramm) durchzuführen. Wenn vor der ersten Dosis von Delamanid oder während der Delamanid-Behandlung ein QTcF > 500 ms beobachtet wird, sollte die Behandlung mit Delamanid entweder nicht begonnen oder abgebrochen werden. Wenn die QTc-Dauer bei männlichen/weiblichen Patienten unter der Behandlung mit Delamanid 450/470 ms überschreitet, sollte bei diesen Patienten das EKG häufiger überwacht werden. Es wird auch empfohlen, vor Behandlungsbeginn die Ausgangswerte der Serum-Elektrolyte, z. B. Kalium, zu bestimmen und abnormale Werte gegebenenfalls zu korrigieren.

Besondere Erwägungen

Kardiale Risikofaktoren

Bei Patienten mit folgenden Risikofaktoren sollte keine Behandlung mit Delamanid eingeleitet werden, sofern der potentielle Nutzen durch Delamanid gegenüber dem möglichen Risiko nicht überwiegt. Bei diesen Patienten sollten über den gesamten Behandlungszeitraum mit Delamanid sehr häufige EKG-Kontrollen durchgeführt werden.

- Bekannte angeborene Verlängerung des QTc-Intervalls oder jeglicher klinische Umstand, der zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls oder zu einem QTc > 500 ms führt.
- Symptomatische Herzrhythmusstörungen oder klinisch relevante Bradykardie in der Anamnese.
- Jegliche Herzerkrankungen, die für Arrhythmien prädisponieren, wie schwere Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie (einschließlich hypertropher Kardiomyopathie) oder dekompensierte Herzinsuffizienz, die mit einer verminderten linksventrikulären Auswurfraction einhergeht.
- Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie.
- Einnahme von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern. Zu diesen gehören unter anderem:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Disopyramid, Dofetilid, Ibutilid, Procainamid, Chinidin, Hydrochinidin, Sotalol).
- Neuroleptika (z. B. Phenothiazine, Sertindol, Sultoprid, Chlorpromazin, Haloperidol, Mesoridazin, Pimozid oder Thioridazin), Antidepressiva.
- Bestimmte Antibiotika, einschließlich:
- Makrolide (z. B. Erythromycin, Clarithromycin)
- Moxifloxacin, Sparfloxacin (siehe Abschnitt der Fachinformation 4.4 bezüglich der Verwendung mit anderen Fluorchinolonen)
- Bedaquilin
- Triazol-Antimykotika
- Pentamidin
- Saquinavir
- Bestimmte nicht-sedierende Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin).
- Bestimmte Antimalariamittel bei denen QT-Verlängerungen auftreten können (z. B. Halofantrin, Chinin, Chloroquin, Artesunat/Amodiaquin, Dihydroartemisinin/Piperaquin).
- Cisaprid, Droperidol, Domperidon, Bepridil, Diphemanil, Probuco, Levomethadyl, Methadon, Vinca-Alkaloide, Arsentrioxid.

Hypoalbuminämie

In einer klinischen Studie ging Hypoalbuminämie bei mit Delamanid behandelten Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Verlängerung des QTc-Intervalls einher. Delamanid ist bei Patienten mit Albuminwerten < 2,8 g/dl kontraindiziert (siehe Abschnitt der Fachinformation 4.3). Bei Patienten, die eine Delamanidanwendung bei einem Serumalbumin < 3,4 g/dl beginnen oder bei denen die Serumalbuminwerte während der Behandlung in diesen Bereich abfallen, müssen während des gesamten Behandlungszeitraums mit Delamanid sehr häufige EKG-Kontrollen durchgeführt werden.

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Delamanid mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (Lopinavir/Ritonavir) ging mit einer 30 % höheren Exposition des Metaboliten DM-6705 einher, der mit einer QTc-Verlängerung in Zusammenhang gebracht wird. Wenn also die gleichzeitige Anwendung von Delamanid mit einem starken CYP3A4-Inhibitor für erforderlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erachtet wird, ist es empfehlenswert, während des gesamten Behandlungszeitraums mit Delamanid sehr häufige EKG-Kontrollen durchzuführen.

Die gleichzeitige Anwendung von Delamanid mit Chinolonen

Alle QTcF-Verlängerungen über 60 ms gingen mit der gleichzeitigen Anwendung von Fluorchinolonen einher. Falls die gleichzeitige Gabe als unerlässlich erachtet wird, um eine angemessene Behandlung für MDR-TB zusammenzustellen, ist es empfehlenswert, während des gesamten Behandlungszeitraums mit Delamanid sehr häufige EKG-Kontrollen durchzuführen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Deltyba wird für Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen (siehe Abschnitte der Fachinformation 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Delamanid bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor; bei dieser Patientengruppe wird seine Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitte der Fachinformation 4.2 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Deltyba Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Wirkungen anderer Arzneimittel auf Deltyba***Cytochrom-P450-3A4-Induktoren

Klinische Wechselwirkungsstudien mit Rifampicin an gesunden Probanden zeigen, dass die gleichzeitige Gabe von Delamanid (200 mg täglich) für 15 Tage mit starken Induktoren (Rifampicin 300 mg täglich) von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 die Exposition gegenüber Delamanid um bis zu 45 % reduziert. Mit dem schwachen Induktor Efavirenz (600 mg täglich für 10 Tage) wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit Delamanid (100 mg zweimal täglich) keine klinisch relevante Reduktion der Delamanid-Exposition beobachtet.

Anti-HIV-Arzneimittel

In klinischen Wechselwirkungsstudien an gesunden Probanden wurde Delamanid allein (100 mg zweimal täglich) und mit Tenofoviridisoproxil (245 mg täglich) oder Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg täglich) für 14 Tage und mit Efavirenz für 10 Tage (600 mg täglich) angewendet. Die Delamanid-Exposition blieb unverändert (< 25 % Unterschied) mit den Anti-HIV-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arzneimitteln Tenofoviridisoproxil und Efavirenz, war aber in Kombination mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die Lopinavir/Ritonavir enthielten, leicht erhöht.

Wirkungen von Deltyba auf andere Arzneimittel

In-vitro-Studien zeigten, dass Delamanid die CYP450-Isozyme nicht hemmt.

In-vitro-Studien zeigten, dass Delamanid und seine Metaboliten in 5- bis 20-fach höheren Konzentrationen als die C_{max} im Steady State nachweislich keine Wirkungen auf die Transporter MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 und BSEP haben. Da jedoch die Konzentration im Darm potentiell viel höhere Werte als diese mehrfach höheren Werte der C_{max} erreichen kann, besteht das Potential, dass Delamanid eine Wirkung auf diese Transporter haben könnte.

Anti-Tuberkulose-Arzneimittel

In einer klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie an gesunden Probanden, wurde Delamanid allein (200 mg täglich) und mit Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid (300/720/1800 mg täglich) oder Ethambutol (1100 mg täglich) für 15 Tage angewendet. Die Exposition der gleichzeitig angewendeten Anti-TB-Arzneimittel (Rifampicin [R]/Isoniazid [H]/Pyrazinamid [Z]) wurde nicht beeinträchtigt. Die gleichzeitige Anwendung von Delamanid erhöhte die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ethambutol um ca. 25 %, die klinische Relevanz ist unbekannt.

Anti-HIV-Arzneimittel

In klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien an gesunden Probanden wurde Delamanid allein (100 mg zweimal täglich) und mit Tenofoviridisoproxil (245 mg täglich) oder Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg täglich) für 14 Tage und mit Efavirenz für 10 Tage (600 mg täglich) angewendet. Delamanid in Kombination mit Anti-HIV-Arzneimitteln, Tenofoviridisoproxil, Lopinavir/Ritonavir und Efavirenz, zeigte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln.

Arzneimittel, mit dem Potenzial, QTc zu verlängern

Vorsicht ist bei der Anwendung von Delamanid bei Patienten geboten, die bereits Arzneimittel erhalten, die mit QT-Verlängerung (siehe Abschnitt der Fachinformation 4.4) in Zusammenhang gebracht werden. Die gleichzeitige Gabe von Moxifloxacin und Delamanid bei MDR-TB-Patienten wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Moxifloxacin wird bei Patienten, die mit Delamanid behandelt werden, nicht empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Delamanid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt der Fachinformation 5.3).

Die Anwendung von Deltyba während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Delamanid / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten dass Delamanid / Metabolite in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt der Fachinformation 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, dass Frauen während der Behandlung mit Deltyba nicht stillen.

Fertilität

Deltyba hatte bei Tieren keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt der Fachinformation 5.3). Es gibt keine Daten zu Auswirkungen von Delamanid auf die Fertilität beim Menschen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist zu erwarten, dass Deltyba einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn sie irgendeine Nebenwirkung bemerken, die ihre Fähigkeiten, diese Aktivitäten auszuführen, beeinflussen könnte (z. B. treten Kopfschmerzen und Tremor sehr häufig auf).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Delamanid-Überdosierung beobachtet. Allerdings zeigten weitere klinische Daten, dass bei Patienten, die zweimal täglich 200 mg, d. h. 400 mg Delamanid täglich erhielten, das Sicherheitsprofil mit jenem von Patienten, die die empfohlene Dosis von 100 mg zweimal täglich erhielten, vergleichbar ist. Jedoch wurden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einige Nebenwirkungen häufiger beobachtet, und die Häufigkeit von QT-Verlängerungen nahm dosisabhängig zu. Die Behandlung einer Überdosierung sollte sofortige Maßnahmen zur Entfernung von Delamanid aus dem Magen-Darm-Trakt und bei Bedarf unterstützende Maßnahmen umfassen. Häufige EKG-Kontrollen sollten durchgeführt werden.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das InverkehrbringenRegelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMPs durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Schulungsmaterialien vor der Markteinführung mit den Mitgliedstaaten abstimmen.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor der Markteinführung des Produktes das Format und den Inhalt der Schulungsmaterialien in allen Mitgliedsstaaten mit der jeweiligen nationalen Zulassungsbehörde abstimmen.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass allen Angehörigen des medizinischen Fachpersonals, die an der Verordnung, Ausgabe, Handhabung oder Verabreichung von Delyba beteiligt sind, entsprechende Schulungsmaterialien bereitgestellt werden.

Das Schulungsmaterial für Angehörige des medizinischen Fachpersonals muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Fachinformation
- Arzneimittelresistenz

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Risiko einer QT-Intervall-Verlängerung
- Anwendung während der Schwangerschaft
- Anwendung während der Stillzeit.

Das Schulungsmaterial für Patienten, das über die Angehörige des medizinischen Fachpersonals bereitgestellt wird, um die Informationen in der Packungsbeilage zu unterstreichen und zu ergänzen. Es muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Anwendung während der Schwangerschaft
- Anwendung während der Stillzeit.