

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Delamanid (Delyba[®])

Otsuka Novel Products GmbH

Modul 4 A

*Teil einer Kombinationsbehandlung bei Erwachsenen
mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 03.11.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
4.2.3 Informationsbeschaffung	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	57
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	59
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	62
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	95
4.3.1.3.1 Endpunkt Gesamtüberleben – RCT	96
4.3.1.3.2 Endpunkt Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion (SCC) – RCT.....	103

4.3.1.3.3	Endpunkt Anteil der Patienten mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion (sustained SCC)	119
4.3.1.3.4	Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf – RCT	125
4.3.1.3.5	Endpunkt Behandlungsergebnis nach 30 Monaten	136
4.3.1.3.6	Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse	141
4.3.1.3.7	Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – RCT	147
4.3.1.3.8	Subgruppenanalysen – RCT	193
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	196
4.3.2	Weitere Unterlagen	197
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	197
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	197
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	197
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	198
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	198
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	200
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	201
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	201
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	201
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	201
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	202
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	202
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	204
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	204
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	205
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	205
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	205
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	207
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	209
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	211
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	214
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	214
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	236
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	237
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Wirksamkeit – weitere Untersuchungen	237
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse – weitere Untersuchungen	244
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	247
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	267
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	267
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	268

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	268
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	271
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	284
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	284
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	284
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	284
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	285
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	285
4.6	Referenzliste.....	287
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		294
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		298
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		301
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		317
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		337
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		409

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Delamanid	18
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-9: Demografische Daten und Basischarakteristika – Studie 242-07-204 (ITT-Population)	70
Tabelle 4-10: Röntgenaufnahme des Brustkorbs zu Studienbeginn – Studie 242-07-204 (ITT-Population)	71
Tabelle 4-11: Ergebnisse der morgendlichen Sputum-Probe (Tag 1) – Studie 242-07-204 (ITT-Population)	72
Tabelle 4-12: Zusammenfassung der allgemeinen Krankengeschichte mit Inzidenz $\geq 5\%$ in jeder Behandlungsgruppe – Studie 242-07-204 (ITT-Population)	74
Tabelle 4-13: Tuberkulose-Vorbehandlung – Studie 242-07-204 (ITT-Population).....	75
Tabelle 4-14: Demografische Daten und Basischarakteristika nach Behandlungsgruppe und Geschlecht – Studie 242-09-213 (ITT-Population).....	76
Tabelle 4-15: Zusammenfassung der allgemeinen Krankengeschichte mit Inzidenz $\geq 5\%$ in jeder Behandlungsgruppe – Studie 242-09-213 (ITT-Population)	80
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der Tuberkulose-Vorbehandlung mit Inzidenz $\geq 5\%$ in jeder Behandlungsgruppe – Studie 242-09-213 (ITT-Population)	82
Tabelle 4-17: Ergebnisse der morgendlichen Sputum-Probe (Tag 1) – Studie 242-09-213 (ITT-Population)	83
Tabelle 4-18: Analysierte Studienpopulationen – Studie 242-07-204	86
Tabelle 4-19: Analysierte Studienpopulationen – Studie 242-09-213	88
Tabelle 4-20: Dauer der Exposition gegenüber dem Studienmedikament – Studie 242-07-204 (ITT-Population)	91

Tabelle 4-21: Dauer der Exposition gegenüber dem Studienmedikament – Studie 242-09-213 (ITT-Population)	92
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben (OS)	98
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-26: Analyse des Anteils der innerhalb der 30-monatigen Nachuntersuchung erfassten Mortalität – Studie 242-09-213 (ITT-Population)	100
Tabelle 4-27: Analyse des Anteils der während des Studienverlaufes erfassten Mortalität – Studie 242-09-213 (ITT-Population)	101
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Endpunkt Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion (SCC).....	103
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-30: Anteil der Patienten, die an Tag 57 unter Verwendung des MGIT-Systems eine Konversion der Sputumkultur erreichten – Studie 242-07-204 (MITT-Population)	109
Tabelle 4-31: Anteil der Patienten, die an Tag 57 unter Verwendung fester Nährmedien eine Konversion der Sputumkultur erreichten – Studie 242-07-204 (MITT-Population)	112
Tabelle 4-32: Analyse des Anteils der Patienten, die nach 2 Monaten eine Konversion der MGIT-Sputumkultur erreichten, nach Risikokategorie – Studie 242-09-213 (MITT-Population)	115
Tabelle 4-33: Analyse des Anteils der Patienten, die nach 2 Monaten eine Konversion der MGIT-Sputumkultur erreichten, nach Risikokategorie – Studie 242-09-213 (MITT-Population, LOCF).....	116
Tabelle 4-34: Analyse des Anteils der Patienten, die nach 6 Monaten eine Konversion der MGIT-Sputumkultur erreichten, nach Risikokategorie – Studie 242-09-213 (MITT-Population)	117
Tabelle 4-35: Analyse des Anteils der Patienten, die nach 6 Monaten eine Konversion der MGIT-Sputumkultur erreichten, nach Risikokategorie – Studie 242-09-213 (MITT-Population, LOCF).....	118
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt Anteil der Patienten mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion (sustained SCC).....	120
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Anteil der Patienten mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion (sustained SCC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-38: Analyse der Zeit (in Tagen) bis zur Konversion der MGIT-Sputumkulturen nach 6 Monaten und über 30 Monate hinweg – Studie 242-09-213 (MITT-Population)	122
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf ..	125

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-41: Hazard-Ratios für Patienten, die eine erste Sputumkultur-Konversion erreichten – Studie 242-07-204 (MITT-Population).....	128
Tabelle 4-42: Analyse der Zeit (in Tagen) bis zur Konversion der MGIT-Sputumkultur nach 6 Monaten nach Risikokategorie – Studie 242-09-213 (MITT-Population)	129
Tabelle 4-43: Analyse der Zeit (in Tagen) bis zur Konversion der MGIT-Sputumkultur nach 6 Monaten nach Risikokategorie – Studie 242-09-213 (MITT-Population, LOCF).....	132
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Endpunkt Behandlungsergebnis nach 30 Monaten..	136
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Behandlungsergebnis nach 30 Monaten nach 30 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-46: Analyse des Behandlungserfolgs nach 30 Monaten auf der Grundlage von MGIT-SCC, Abschluss des Studienmedikaments und Vitalstatus – Studie 242-09-213 (MITT-Population, LOCF).....	138
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse	141
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-49: Analyse des Behandlungsergebnisses am Ende der Behandlung mit OBR gemäß Beurteilung des Hauptprüfers – Studie 242-09-213 (ITT-Population)	144
Tabelle 4-50: Analyse des Behandlungsergebnisses am Ende der Behandlung mit OBR gemäß Beurteilung des Hauptprüfers – Studie 242-09-213 (MITT-Population).....	145
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit.....	147
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse – Studie 242-07-204 (ITT-Population)	151
Tabelle 4-54: Am häufigsten berichtete TEAEs mit einer Inzidenz von $\geq 3\%$ in der gesamten Delamanid BID + OBR-Gruppe und häufiger als in der Placebo + OBR-Gruppe – Studie 242-07-204 (ITT-Population)	154
Tabelle 4-55: Häufigste TEAEs, die vom Prüfer als potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurden, mit einer Inzidenz von $\geq 3\%$ in jeder Behandlungsgruppe – Studie 242-07-204 (ITT-Population).....	156
Tabelle 4-56: Schwerwiegende TEAEs – Studie 242-07-204 (ITT-Population).....	159
Tabelle 4-57: TEAEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten – Studie 242-07-204 (ITT-Population).....	161
Tabelle 4-58: Zeitangepasste Unterschiede in der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der QTcF während des Behandlungszeitraums – Studie 242-07-204 (EKG-Analyse-Population).....	164

Tabelle 4-59: Inzidenz potenziell klinisch bedeutsamer kategorischer Veränderungen der Sicherheitselektrokardiogrammergebnisse an Tag 56 – Studie 242-07-204 (EKG-Analyse-Population)	166
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse (alle Kausalitäten) – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)	169
Tabelle 4-61: Inzidenz von TEAEs, die bei mindestens 3 % der Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und häufiger als in der Placebo + OBR-Gruppe auftraten, aufgeschlüsselt nach SOC, MedDRA-PT und Schweregrad – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)	173
Tabelle 4-62: Inzidenz von TEAEs, die vom Prüfer als potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden und bei mindestens 1 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe auftraten – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)	177
Tabelle 4-63: Inzidenz aller Todesfälle infolge von TEAEs – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)	179
Tabelle 4-64: Inzidenz von schwerwiegenden TEAEs mit höherer Inzidenz in der Delamanid + OBR Gruppe als in der Placebo + OBR-Gruppe – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)	182
Tabelle 4-65: Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)	187
Tabelle 4-66: Analyse der mittleren Veränderung des QTcF-Wertes gegenüber dem Ausgangswert – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)	188
Tabelle 4-67: Inzidenz klinisch signifikanter Anomalien und Veränderungen der Elektrokardiogrammergebnisse – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)	190
Tabelle 4-68 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	195
Tabelle 4-69: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	195
Tabelle 4-70: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	198
Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	198
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	199
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	199
Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	200
Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	202
Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	202

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	203
Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	203
Tabelle 4-80: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-81: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-82: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-83: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-84: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-85: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-86: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	222
Tabelle 4-87: Demografische Charakteristika – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)	222
Tabelle 4-88: Bewertung der Sputum-Proben zu Beginn der Untersuchung – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)	224
Tabelle 4-89: Demografische Charakteristika – Studie 242-10-116 (Eingeschriebene Patienten aus Studie 204)	226
Tabelle 4-90: Demografische Charakteristika – Studie 242-12-401	227
Tabelle 4-91: Analysierte Populationen – Studie 242-07-208	230
Tabelle 4-92: Dauer der Exposition gegenüber Delamanid – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population).....	234
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – Weitere Untersuchungen	236
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	237
Tabelle 4-95: Operationalisierung von Endpunkt Wirksamkeit – weitere Untersuchungen .	237
Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Wirksamkeit – weitere Untersuchungen...	238
Tabelle 4-97: Zusammenfassung des Behandlungsergebnisses (MGIT-System) – Studie 242-07-208 (Wirksamkeitsanalyse-Population).....	241
Tabelle 4-98: Zusammenfassung des Behandlungsergebnisses (feste Nährmedien) – Studie 242-07-208 (Wirksamkeitsanalyse-Population)	242
Tabelle 4-99: Zusammenfassung der Behandlungsergebnisse – Studie 242-12-401	243
Tabelle 4-100: Operationalisierung von Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse – weitere Untersuchungen	244

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse – weitere Untersuchungen	245
Tabelle 4-102: Endgültiges Behandlungsergebnis nach Einschätzung des Prüfers – Studie 242-10-116 (Eingeschriebene Patienten aus Studie 204).....	246
Tabelle 4-103: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	247
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....	250
Tabelle 4-105: Zusammenfassung der TEAEs – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)	251
Tabelle 4-106: Am häufigsten berichtete TEAEs mit einer Inzidenz von 5 % oder mehr in beiden Behandlungsgruppen – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)	252
Tabelle 4-107: Häufigste TEAEs, die vom Prüfer als potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurden, mit einer Inzidenz von ≥ 3 % in beiden Behandlungsgruppen – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population).....	255
Tabelle 4-108: Schwerwiegende TEAEs – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)	258
Tabelle 4-109: TEAEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)	261
Tabelle 4-110: Inzidenz klinisch signifikanter Anomalien in Elektrokardiogramm-Ergebnissen – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)	264
Tabelle 4-111: Zusammenfassung der Sicherheitsdaten – Studie 242-12-401	266
Tabelle 4-112: Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	268
Tabelle 4-113: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Delamanid	277
Tabelle 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	284
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 242-07-204	337
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 242-09-213	361
Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 242-07-208	385
Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 242-10-116	398
Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 242-12-401	404
Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 242-07-204	410
Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 242-09-213	417
Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 242-07-208	424
Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 242-10-116	431

Tabelle 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie 242-12-401 434

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Schätzungen der Verteilung der Zeit (in Tagen) bis zur Konversion der MGIT-Sputumkultur nach 6 Monaten – Studie 242-09-213 (MITT-Population)	131
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Schätzungen der Verteilung der Zeit (in Tagen) bis zur Konversion der MGIT-Sputumkultur nach 6 Monaten – Studie 242-09-213 (MITT-Population, LOCF)	134
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Abbildung 5: Flow-Chart Studie 242-07-204	360
Abbildung 6: Flow-Chart Studie 242-09-213	384
Abbildung 7: Flow-Chart Studie 242-07-208	397
Abbildung 8: Flow-Chart Studie 242-10-116	403
Abbildung 9: Flow-Chart Studie 242-12-401	408

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AFB	<i>Acid fast bacilli</i> Säurefeste Bakterien
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	<i>Area under the curve</i>
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BID	<i>Bis in die</i> (lat.) Zweimal täglich (Dosierungsangabe)
BMI	Body-Mass-Index
bpm	<i>Beats per minute</i> (Schläge pro Minute, Herzfrequenz)
CLSI	<i>Clinical Laboratory Standards Institute</i>
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CU	<i>Compassionate use</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLM	Delamanid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humane-Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
IMP	<i>Investigational medicinal product</i> (Zu prüfendes medizinisches Präparat, Studienmedikament)
IRE	<i>Immediately reportable event</i> (unmittelbar meldepflichtiges Ereignis)

ITT	<i>Intention to treat</i>
kg (/m ²)	Kilogramm (pro Quadratmeter)
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last observation carried forward</i>
Max	Maximum
MDR-TB	<i>Multidrug-resistant tuberculosis</i> (Multiresistente Tuberkulose)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MGIT	<i>Mycobacterial Growth Indicator Tube(s)</i>
MHK	Minimale Hemmstoff-Konzentration
Min	Minimum
MITT	<i>Modified intention to treat</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
msec	Millisekunde
MTB	Mycobacterium tuberculosis
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NRZ	Nationales Referenzzentrum
OBR	<i>Optimized background treatment regimen</i> (Optimiertes Hintergrund-Behandlungsschema)
OC	<i>Observed cases</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PLC	Placebo
PP	<i>Per protocol</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
QD	<i>Quaque die</i> (lat.) Einmal täglich (Dosierungsangabe)
QTc(B/F)	<i>Corrected QT interval (by Bazett's formula/Fridericia's formula)</i> (Frequenzkorrigiertes QT-Intervall (korrigiert mit der Bazett-Formel/Fridericia-Formel))
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	<i>Risk Difference</i>
RR	Relatives Risiko

SCC	<i>Sputum culture conversion</i> (Sputumkultur-Konversion)
SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TB	Tuberkulose
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i> (Unter Behandlung auftretendes UE)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	<i>Upper limit of normal</i> (Obere Normgrenze)
XDR-TB	<i>Extensively drug resistant tuberculosis</i> (Extrem arzneimittelresistente Tuberkulose)
WHO	<i>World Health Organization</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Bei Delamanid handelt es sich um ein Antibiotikum mit Orphan Drug-Status, welches bei besonderen Resistenzen zum Einsatz kommt.

Ziel der vorliegenden Aufarbeitung von Studienunterlagen ist die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Delamanid als Teil einer Kombinationsbehandlung bei Erwachsenen mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (engl. *multidrug-resistant tuberculosis*, MDR-TB), wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage der bestverfügbaren klinischen Evidenz vorgenommen. Hierzu wurden alle randomisierten kontrollierten klinischen Studien (engl. *randomized controlled trial* = RCT), in welchen Delamanid Anwendung fand, herangezogen. Zur Identifizierung der RCTs wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien, entsprechend den angewandten Ein- und Ausschlusskriterien, wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung von Delamanid wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Studienpopulation: Erwachsene Patienten mit pulmonaler MDR-TB.
- Intervention: Delamanid
- Zweckmäßige Vergleichstherapie: In Deutschland gilt der medizinische Zusatznutzen für Delamanid nach den gesetzlichen Vorgaben (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2021a, Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2021b) bereits durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission letztmalig am 16.09.2021 (Indikationserweiterung für Kinder ab 10 Kilogramm Körpergewicht) (Europäische Kommission, 2021) vergeben wurde, als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen deshalb nicht vorgelegt werden (vgl. G-BA Verfahrensordnung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b), SGB V (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2021b)). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b)).

- Erhebung patientenrelevanter Endpunkte
- Studientyp: Bestverfügbare Evidenz
- Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Der Studienbericht oder die Vollpublikation mussten in deutscher oder englischer Sprache vorliegen. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Zusätzlich zu den oben genannten Ausschlusskriterien wurden laufende Studien ausgeschlossen, für welche noch keine Ergebnisse verfügbar sind. Des Weiteren mussten die Studien einer Reihe von Prüfkriterien genügen, um nicht ausgeschlossen zu werden.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Abschnitten des Dossiers. Bei den eingeschlossenen **Studien 204** und **213** handelt es sich um multizentrische, randomisierte, Placebo kontrollierte Studien. Diese sind der höchsten Evidenzstufe Ib „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b). Details zum Studiendesign der RCTs sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Beide Studien folgten einer durchgehenden Verblindung, sowohl der Studienteilnehmer als auch des prüfenden und auswertenden Personals. Mögliche Verzerrungsaspekte werden in Abschnitt 4.3.1.2.2 besprochen. **Studie 208** ist eine multizentrische, unkontrollierte, offene Phase-II-Studie, **Studie 116** ein Register für die Datenerhebung zur Analyse von Langzeit-Behandlungsergebnissen. **Studie 401** ist der Report über das Compassionate Use-Programm. Alle drei unkontrollierten Studien lassen sich aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarmes der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b) und unterliegen damit per se einem hohen Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen zeigt Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: 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>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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	
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>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Gesamtüberleben (Mortalität) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1)

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.

Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion (SCC) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2)

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.

Anteil der Patienten mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion (SCC) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3)

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.

Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4)

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 vorsezifizierten 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 vorsezifizierten 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.

Behandlungsergebnis nach 30 Monaten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.5)

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 %).

Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse (siehe Abschnitte 4.3.1.3.6 und 4.3.2.3.2)

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 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.

Wirksamkeit (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1)

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.

Sicherheit und Verträglichkeit (siehe Abschnitte 4.3.1.3.7 und 4.3.2.3.3)

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 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 waren 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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Wahl einer geeigneten Therapie für MDR-TB ist sehr komplex und bedarf eines mehrschrittigen Aufbaus eines individuellen Therapieregimes (Schaberg et al., 2017). 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 (World Health Organization (WHO), 2020b).

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 (Bhatt et al., 2007, Takayama et al., 2005). 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 und statistisch signifikante 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 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 (World Health Organization (WHO), 2020b, Harausz et al., 2015). 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.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Bei Delamanid handelt es sich um ein Antibiotikum mit Orphan Drug-Status, welches bei besonderen Resistenzen zum Einsatz kommt. Ziel der vorliegenden Aufarbeitung von Studienunterlagen ist die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Delamanid als Teil einer Kombinationsbehandlung bei Erwachsenen mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB), wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.

Die Tuberkulose ist in Europa aufgrund der niedrigen Inzidenz eine sogenannte ‚orphan disease‘, und insbesondere gilt dies für die Subpopulation der an MDR-TB Erkrankten.

Die von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassene Indikation von Delamanid ist für Patienten mit MDR-TB, für welche eine geeignete Behandlungsalternative nicht vorhanden ist, so dass, basierend auf der Indikation, der Zusatznutzen strenggenommen gegenüber der Nichtbehandlung nachzuweisen bzw. zu quantifizieren wäre. Nichtbehandlung oder ungeeignete Kombinationsbehandlung der TB zeigt eine hohe Mortalität und führt nur in Ausnahmefällen zur Heilung.

In diesem Zusammenhang ist die folgende Problematik bei der klinischen Entwicklung und den entsprechenden Prüfprotokollen von Delamanid zusätzlich zu beachten: die Behandlung der TB/MDR-TB hat zur Vermeidung von Resistenzentwicklung der Mykobakterien immer mittels einer Kombination von Antibiotika stattzufinden. Im Rahmen der klinischen Entwicklung neuer TB/MDR-TB Medikamenten war es zur Zeit der klinischen Studienplanung von Delamanid (2006 - 2011) medizinisch, regulatorisch und ethisch jedoch nicht vertretbar, ein neues Antibiotikum, dessen Wirksamkeit im Menschen noch nicht belegt ist, anstelle eines Antibiotikums aus der empfohlenen Standard-Kombinationsbehandlung (engl. optimised background regimen, OBR) zu verabreichen; das neue Antibiotikum oder Placebo wurde immer zusätzlich zur optimal zusammengesetzten Standard-Kombinationsbehandlung verabreicht. Die klinische Wirksamkeit in den Studien war somit als Verbesserung der derzeit empfohlenen optimalen Standard-Kombinationsbehandlung zu belegen, und insbesondere stand für die in die Studien eingeschlossenen Patienten eine OBR-Behandlung zur Verfügung. Somit repräsentiert strenggenommen die Delamanid-Studienpopulation nicht unbedingt die Patientenpopulation, für welche Delamanid zugelassen ist. Unter diesen Gegebenheiten liefern post-marketing Untersuchungen, in denen Delamanid per zugelassener Indikation oder im Rahmen eines ‚compassionate use‘ als notwendiges und nicht, wie in klinischen Prüfungen, als zusätzlich eingesetztes Antibiotikum in einer Kombinationsbehandlung verabreicht wurde, wesentliche Daten zur Wirksamkeit in der Zielpopulation.

Patientenpopulation:

Erwachsene Patienten mit multiresistenter Lungentuberkulose (MDR-TB).

Intervention:

Die zu bewertende Intervention ist eine Therapie mit Delamanid als Teil einer geeigneten Kombinationsbehandlung bei multiresistenter Lungentuberkulose (MDR-TB). Delamanid ist das erste zugelassene Medikament aus der Klasse der Nitro-Dihydro-Imidazooxazole für die Behandlung von MDR-TB.

Vergleichstherapie:

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht festgelegt, da es sich bei Delamanid um ein Arzneimittel mit Orphan Drug-Status handelt (European Medicines Agency (EMA), 2014). In Deutschland gilt der medizinische Zusatznutzen für Delamanid nach den gesetzlichen

Vorgaben (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2021b)) bereits durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission letztmalig am 16.09.2021 (Indikationserweiterung für Kinder ab 10 Kilogramm Körpergewicht) (Europäische Kommission, 2021) vergeben wurde, als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen deshalb nicht vorgelegt werden (vgl. Verfahrensordnung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b), SGB V (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2021b). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b).

Zunächst einige generelle Erläuterungen zu den Wirksamkeitsendpunkten in Zulassungstudien für MDR-TB. Ziel einer TB-Behandlung ist die Heilung der Erkrankung am Ende der antibakteriellen Medikamenten-Therapie, einschließlich einer darauffolgenden Rezidiv-freien Periode. Die von der WHO empfohlenen und in den klinischen Phase-II und III-Studien angewandte Standard-Kombinationsbehandlung für MDR-TB endet nach 20-24 Monaten, die Follow-up-Periode zur Erfassung von möglichen Rezidiven sollte zusätzliche 6-12 Monate betragen. Somit kann der klinische Endpunkt in den Untersuchungen für individuelle Patienten erst 30-36 Monate nach Einschluss erfasst werden. Um die klinische Entwicklung für die als dringend notwendig erachtenden neuen MDR-TB Medikamente zu verkürzen, akzeptiert die europäische Zulassungsbehörde EMA als klinischen Wirksamkeitsendpunkt in Phase-III-Pivotal-Studien mikrobiologische Surrogat-Endpunkte, wie den dichotomen Endpunkt ‘Sputumkultur-Konversion’ (engl. sputum culture conversion, SCC) oder auch den kontinuierlichen Endpunkt ‘Dauer bis zur Sputumkultur-Konversion’ (engl. time-to-SCC). Das frühe Erreichen von Sputum-Konversion 2 oder 6 Monate nach Beginn der Behandlung ist Indikativ für die Heilung der Tuberkulose am Ende der 24-monatigen Therapie sowie für die Reduktion des Mortalitätsrisikos. Entsprechend wurden die SCC-Rate nach 2 Monaten in der Phase-II-Studie 204 und Zeit bis zur SCC in der Phase-III-Studie 213 als primäre Wirksamkeits-Endpunkte gewählt.

Endpunkte:

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Mortalität:

- Gesamtüberleben

Morbidität:

- Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion (SCC)
- Anteil der Patienten mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion (SCC)
- Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf
- Behandlungsergebnis nach 30 Monaten
- Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse
- Wirksamkeit

Sicherheit und Verträglichkeit:

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE; engl. *serious adverse events*)
- Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge
- Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Studientypen:

Für Delamanid soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden, welche in diesem Falle u. a. randomisierte kontrollierte klinische Studien waren. Weitere Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen wurden nach Relevanz bezüglich der Fragestellung in die Bewertung aufgenommen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist

zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patienten mit MDR-TB ^a	A1 A2	Kinder und Jugendliche Andere Indikationen
Intervention	E2	Therapie mit Delamanid gemäß Fachinformation.	A3	Behandlung mit anderen Medikamenten
Kontrollgruppe	E3	Placebo	-	Keine Einschränkungen
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion (SCC) • Anteil der Patienten mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion (SCC) • Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf • Behandlungsergebnis nach 30 Monaten • Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse • Wirksamkeit • Sicherheit und Verträglichkeit 	A4	Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
Studientyp	E5a	Randomisierte kontrollierte klinische Studie(n) (RCT) für Kap. 4.3.1.	A5a	Alle niedrigeren Evidenzstufen als RCTs für Kap. 4.3.1.
	E5b	Prospektive Evidenzstufen für Kap. 4.3.2.3.	A5b	Retrospektive Studien / Einzelfälle für Kap. 4.3.2.3.
Studiendauer	E6	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen mit Primärdaten oder Studienberichte ^b	A6	Poster- bzw. Konferenzvortrag bzw. kein Volltext verfügbar Letter/Notes/Editorial/
Sprache	E8	Englisch, Deutsch	A7	Anderer Sprachen
^a Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert. ^b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.				

Begründung der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien:

Population:

Die oben beschriebene Population entspricht der zugelassenen Population für die Verwendung des Wirkstoffes Delamanid.

Intervention:

Therapie mit Delamanid gemäß Fachinformation.

Vergleichstherapie:

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht festgelegt, da es sich bei Delamanid um ein Arzneimittel mit Orphan Drug-Status handelt (European Medicines Agency (EMA), 2014). 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 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b). Daher wurde keine Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Endpunkte:

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2021b), § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 2.

Kapitel, 3. Abschnitt §11 Abs. 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit / Verträglichkeit Bezug genommen werden.

Studiendauer:

Durch die große Diversität der relevanten klinischen Endpunkte und deren unterschiedlicher zeitlicher Relevanz wurde keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vorgenommen.

Studientyp:

Für Delamanid soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Es wurde daher für Kapitel 4.3.1 eine Suche ausschließlich nach randomisierten klinischen Studien durchgeführt. Für die Suche nach weiterer klinischer Evidenz für Kapitel 4.3.2.3 wurde dieses Kriterium auf prospektive Studien erweitert. Da prospektive Studien eine höhere Evidenzstufe darstellen als retrospektive Studien, wurden retrospektive Studien ausgeschlossen.

Publikationstyp, Publikationsjahr und Sprache:

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte und Vollpublikationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.

Um die gesamte verfügbare Evidenz zu evaluieren, wurde hinsichtlich des Publikationsjahres keine Einschränkung vorgenommen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 18.08.2021 in den Datenbanken PubMed.gov der US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed inkl. MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie in der Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt und damit fristgerecht innerhalb von 3 Monaten vor Dossiereinreichung.

Die verwendete Suchstrategie wurde für jede der Datenbanken individuell angepasst und jeweils detailliert in dem Anhängen zu 4-A dargestellt. Die Suche wurde getrennt für jede Datenbank durchgeführt. Es wurden keinerlei Einschränkungen hinsichtlich Studientypus vorgenommen. Englische und deutsche Artikel wurden bezüglich der Sprache berücksichtigt. Die Suchergebnisse wurden von zwei Gutachtern unabhängig bewertet und im Falle einer Meinungsverschiedenheit diskutierten die beiden Gutachter, bis ein Konsens erreicht war. Ebenso wurde für die Artikel verfahren, für die ein Volltextreview notwendig war. Alle aufgrund der Überprüfung des Volltextes ausgeschlossenen Treffer wurden zusammen mit Ausschlussgrund in den Anhängen zu 4-C dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden ab Kapitel 4.3 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

(ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken erfolgte separat in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU clinical trials (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, <http://apps.who.int/trialsearch/>). Die Suche wurde zuletzt am 13.09.2021 und damit innerhalb von drei Monaten vor Dossiereinreichung durchgeführt.

Die Suche nach Studienergebnisberichten in den Portalen Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) wurde zuletzt am 15.10.2021 und damit innerhalb von drei Monaten vor Dossiereinreichung durchgeführt.

Als Suchstrategie wurde nach dem Wirkstoff, dem Handelsnamen, dem Code für die Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Einordnung von Wirkstoffen, der chemischen Formel, sowie nach Forschungskürzel für Delamanid gesucht. Es wurden keine Sprach- oder

Jahreseinschränkungen vorgenommen. In den Anhängen zu 4-B ist die detaillierte Suchstrategie dargestellt.

Die Treffer wurden von zwei unabhängigen Gutachtern bewertet und bei Nichtübereinstimmung gegebenenfalls durch Diskussion gelöst. Die Studien, die durch die Suche in anderen oben genannten Studienregistern identifiziert wurden, wurden mit den in clinicaltrials.gov identifizierten Studien abgeglichen und Mehrfachnennungen wurden bei der Suche zu einem Ergebnis zusammengefasst (Dublettenprüfung). Abweichungen wurden dem sich aus der Suche im Studienregister clinicaltrials.gov ergebenden Studienpool hinzugefügt. In den verbleibenden Treffern wurden Studien, die nicht in der Indikation durchgeführt wurden und dem höchsten Evidenzgrad entsprechen, ausgeschlossen. Alle ausgeschlossenen Treffer wurden zusammen mit Ausschlussgrund in den Anhängen zu 4-D dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche in der Ergebnisdatenbank des Gemeinsamen Bundesausschusses nach dem Wirkstoff Delamanid wurde am 22.09.2021 durchgeführt. 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 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b).

Es wurden ausschließlich Nutzenbewertungen identifiziert, in denen Delamanid in ausgeschlossenen Studienregistereinträgen benannt wurde oder im Zusammenhang mit der Krankheits- und Behandlungsrealität bei anderen Wirkstoffen.

In der Beschlussfassung vom 17.04.2014 zum Wirkstoff Delamanid (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014) hat der G-BA dem Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGB V stattgegeben. Studieninformationen konnte keine identifiziert werden.

Somit konnten keine relevanten Inhalte und keine weitergehende Studieninformationen oder Studienergebnisse zum Wirkstoff Delamanid eingeschlossen werden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Der Studienpool, der sich aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers und der Suche in den Studienregistern gemäß Abschnitt 4.2.3.3 ergibt, wird anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander

hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den Reviewern gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien. Weitere Dokumente im Zulassungsprozess (z.B. Assessment Reports der Zulassungsbehörden) werden bei der Bewertung ebenfalls berücksichtigt.

Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien (studienbezogen und endpunktspezifisch). Beide Schritte werden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion werden durch Diskussion zwischen den Reviewern gelöst.

Bewertung des Verzerrungspotentials

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wird bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Dabei werden folgende Aspekte bewertet:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intent-to-treat (ITT) Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

- sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 6.1 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021).

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Design und Methodik von RCTs werden analog den Vorgaben mittels Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) berichtet (siehe Anhang 4-E). Design und Methodik von nicht-randomisierten Interventionsstudien wurden anhand des TREND-Statements berichtet (siehe Anhang 4-E).

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studien zu Delamanid wird anhand folgender relevanter demographischer und krankheitsspezifischer Daten beschrieben (gekürzte Fassung aus den klinischen Studienberichten).

Patientencharakteristika:

Bei den Studien 204 und 213 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, Placebo kontrollierte Studien. Beide Studien folgten einer durchgehenden Verblindung, sowohl der Studienteilnehmer als auch des prüfenden und auswertenden Personals. Studie 208 ist eine multizentrische, unkontrollierte, offene Phase-II-Studie, Studie 116 ein Register für die Datenerhebung zur Analyse von Behandlungsergebnissen. Beide lassen sich aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarmes der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zuordnen.

Die Patientencharakteristika wurden unter anderem mit den folgenden Faktoren angegeben:

- Alter
- Größe (in cm)
- Gewicht

- BMI
- Geschlecht
- Ethnizität
- Herkunft
- Kavitationen

Folgende Studienendpunkte werden als patientenrelevant für diese Nutzenbewertung eingestuft:

Mortalität – Gesamtüberleben

Daten zum Gesamtüberleben wurden erhoben. Hierfür wird die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache erfasst. Die Validität des Endpunktes Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben des Patienten) gegeben. Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben in der Kategorie Mortalität unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei Studien in einem offenen Studiendesign als valide und unverzerrt anzusehen. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des § 2 Satz 3 AM-NutzenV als harter und patientenrelevanter Endpunkt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2021a). Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

Morbidität

Sputumkultur-Konversion

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten, die bis zum Tag 57 der Behandlung mit dem Studienmedikament unter Verwendung des MGIT-Systems eine Sputumkultur-Konversion (SCC) erreichten, und zwar bei Patienten mit einer Sputumkultur, die zu Beginn der Behandlung positiv auf MTB war und als MDR-TB identifiziert wurde (modifizierte Intention-to-treat [MITT]-Population). Die Konversion der Sputumkultur wurde definiert als Zeitpunkt der Entnahme der ersten Sputumprobe mit MTB-negativer Mykobakterienkultur, gefolgt von mindestens einer weiteren Sputumprobe mit MTB-negativer Mykobakterienkultur nach einer vordefinierten Anzahl an Tagen (abhängig von der zugrundeliegenden Studie) nach der ersten negativen Probe und nicht gefolgt von einer Sputumprobe mit MTB-positiver Mykobakterienkultur zu irgendeinem Zeitpunkt während des Rests der 84-tägigen Studie.

Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf

Zeit bis zur Erregerfreiheit wurde definiert als Zeit bis zur ersten Sputumkultur-Konversion (SCC) ab der Basisuntersuchung (unter Verwendung des MGIT-Systems). Die erste SCC

wurde definiert als Zeitpunkt der Entnahme der ersten Sputumprobe mit einer unter Verwendung des MGIT-Systems MTB-negativen Mykobakterienkultur, auf die mindestens eine weitere MTB-negative MGIT-Sputumprobe mindestens eine vordefinierte Anzahl an Tagen nach der ersten negativen Probe folgte, nicht gefolgt von Sputumproben, die zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen den negativen MGIT-Sputumproben MTB-positiv waren.

Behandlungsergebnis nach 30 Monaten

Das Behandlungsergebnis für die Studie 242-09-213 wurde für jeden Patienten in Monat 30 ermittelt. Die erfolgreiche Behandlung wurde definiert als

1. das Erreichen von SCC bis Woche 26,
2. Abschluss der Studie bis zum Studienbesuch in Monat 30 mit anhaltender SCC, und
3. zum Zeitpunkt der letzten Kontaktaufnahme zur Nachbeobachtung im Rahmen der Studie am Leben.

Für alle anderen Patienten wurde die Behandlung als nicht erfolgreich definiert, einschließlich für Patienten, die

- bis Woche 26 keine SCC erreichten
- bis Woche 26 eine SCC erreichten, aber ein bestätigtes positives Ergebnis hatten (definiert als 2 oder mehr beobachtete positive Ergebnisse, wobei intermittierende, fehlende oder kontaminierte Ergebnisse nicht berücksichtigt wurden)
- die Studie vor dem 30. Monat vorzeitig beendeten, aber bei der letzten Kontaktaufnahme zur Nachbeobachtung im Rahmen der Studie am Leben waren
- für die Nachbeobachtung verloren gegangen sind und der Vitalstatus trotz aller Bemühungen um den Patienten unbekannt war
- starben (Der Tod hatte Vorrang vor den anderen oben aufgeführten Misserfolgen).

Wirksamkeit

Anhand des SCC-Status zu Studienbeginn wurden die folgenden Endpunkte auf Patientenebene von Woche 6 bis Woche 26 bewertet:

- Dauerhafte Konversion wurde definiert als das Vorliegen einer SCC zu Studienbeginn und Nicht-Vorliegen eines MTB-positiven Kulturergebnisses während des 26-wöchigen Studienzeitraums.
- Neue Konversion wurde definiert als das Nicht-Vorliegen einer SCC zu Studienbeginn und anschließende Erfüllung der Definition von SCC. Ein Patient wurde als SCC-Patient eingestuft, wenn er/sie zwei aufeinanderfolgende Sputumkulturen mit

negativem MTB-Wachstum im Abstand von mindestens 28 Tagen nach seiner/ihrer letzten Sputumkultur mit positivem Wachstum hatte.

- Keine Konversion wurde definiert als das Nicht-Vorliegen einer SCC zu Studienbeginn und Nicht-Erreichen einer SCC während des 26-wöchigen Studienzeitraums.
- Reversion wurde definiert als das Vorliegen einer SCC zu Studienbeginn und Vorliegen mindestens einer MTB-positiven Kultur während des 26-wöchigen Studienzeitraums.

Auf der Grundlage dieser Klassifizierung der Patienten wurden diese Gruppen kombiniert, um die Gesamtwirksamkeit wie folgt zu bestimmen:

- Ansprechen auf die Behandlung wurde als dauerhafte oder neue Konversion definiert.
- Nicht-Ansprechen auf die Behandlung wurde als keine Konversion oder Reversion definiert.

Sicherheit und Verträglichkeit

Alle UEs und unmittelbar meldepflichtigen Ereignisse (engl. immediately reportable events = IREs) wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ende des Nachbehandlungszeitraums für den einzelnen Patienten erfasst und dokumentiert. Zu den Ausnahmen gehörten Schwangerschaft und SUEs, die als möglicherweise kausal mit dem Studienmedikament oder den Prüfverfahren in Zusammenhang stehend angesehen wurden und die über das Ende der Studie hinaus meldepflichtig blieben.

Alle UEs wurden unter Verwendung der zum damaligen Zeitpunkt aktuellen Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 11.1) kodiert und nach bevorzugtem Begriff (PT) innerhalb jeder MedDRA-Systemorganklasse (SOC) dargestellt.

Die Inzidenz der folgenden Ereignisse wurde für die weitere medizinische Analyse nach Behandlungsgruppe zusammengefasst:

- Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (engl. treatment-emergent adverse events = TEAEs) nach Schweregrad,
- Potenziell mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende TEAEs,
- TEAEs mit tödlichem Ausgang,
- SUEs, und
- Vorzeitige Abbrüche aufgrund von TEAEs.

Ein TEAE wurde als jedes UE definiert, das nach dem Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begann; oder wenn das Ereignis von Beginn an andauerte und sich verschlechterte, oder wenn es schwerwiegend war oder wurde, mit dem Studienmedikament

zusammenhing oder zum Tod, Abbruch, Unterbrechung oder Reduzierung der Studientherapie führte.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Durch die Unterschiedlichkeit der Studiendesigns und Patientencharakteristika war eine methodisch sinnvolle Durchführung einer Meta-Analyse nicht angezeigt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen wurden im vorliegenden Dossier nicht durchgeführt, da für Orphan Drugs gemäß den Vorgaben zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung regulär nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen sind (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021a). Es erfolgt jedoch eine Ergebnisdarstellung der ITT- und MITT-Population aus den jeweiligen Studien in den Ergebnisteilen 4.3.1.3 und 4.3.2.3.3.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter

Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 0).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen wurden im vorliegenden Dossier nicht durchgeführt, da die jeweils dargestellten Patientenpopulationen aus den vorgelegten Studien bereits die relevante Population für das Studienmedikament abbildet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennie AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
242-07-204	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 08.05.2008 Studienende: 11.06.2010	Delamanid 100 mg BID + OBR, Delamanid 200 mg BID + OBR, Placebo + OBR
242-09-213	nein	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 02.09.2011 Studienende: 04.07.2016	Delamanid + OBR, Placebo + OBR
BID: bis in die (2 x täglich); OBR: optimized background treatment regimen					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-2 spiegeln den Stand zum 15.10.2021 wider.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Nicht zutreffend

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

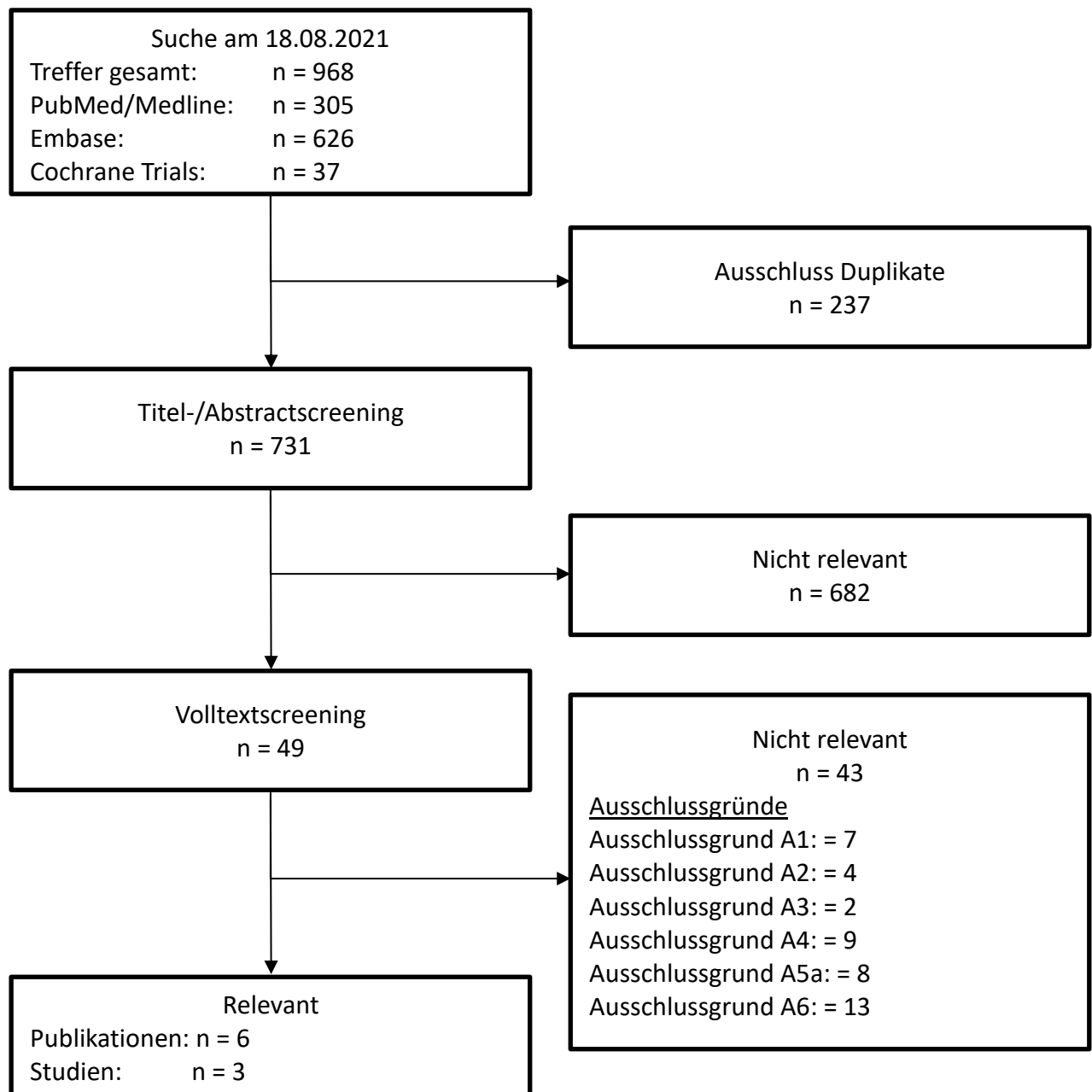


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literatursuche wurde zuletzt am 18.08.2021 durchgeführt. Insgesamt konnten 968 Treffer identifiziert werden, von denen 237 als Duplikate und weitere 682 als nicht relevant im Titel/Abstractscreening ausgeschlossen werden konnten. Von den verbleibenden 49 im Volltext untersuchten Artikeln konnten weitere 43 ausgeschlossen werden. Fünf der verbleibenden sechs Artikel beschreiben die beiden bereits oben genannten randomisierten

klinischen Studien 242-07-204 (Gler et al., 2012, Skripconoka et al., 2013, Zhang et al., 2013) und 242-09-213 (ClinicalTrials.gov, 2011, von Groote-Bidlingmaier et al., 2019).

Die Studie von Dooley et al. (2021) beschreibt Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten Phase-II-Studie von Bedaquilin, Delamanid oder beiden bei Patienten mit Rifampicin-resistenter Tuberkulose. Diese Studie wurde nach eingehender Prüfung vom Studienpool ausgeschlossen, da die Power der Studie, wie in der Ergebnisdiskussion dargestellt, nicht auf einen Vergleich der beiden Studiengruppen ausgelegt ist. Die Ergebnisse werden daher als verzerrt und damit nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet bewertet. Daher werden im Folgenden die Ergebnisse dieser Studie nicht dargestellt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
242-07-204	NCT00685360 (ClinicalTrials.gov, 2008)	Ja	Ja	abgeschlossen
	EudraCT Number: 2007-005229-31 (EU Clinical Trials Register, 2008)			
	WHO ICTRP: 2007-005229-31, NCT00685360, PER-141-08 (WHO ICTRP, 2007, WHO ICTRP, 2008, WHO ICTRP, 2009b)			
242-09-213	NCT01424670 (ClinicalTrials.gov, 2011)	Ja	Ja	abgeschlossen
	EudraCT Number: 2010-022271-59 (EU Clinical Trials Register, 2010)			
	WHO ICTRP: PER-120-11, 2010-022271-59, NCT01424670 (WHO ICTRP, 2011a, WHO ICTRP, 2012, WHO ICTRP, 2011b)			
Dooley et al. (2021)	NCT02583408 (ClinicalTrials.gov, 2016b)	Nein	Ja	abgeschlossen
	WHO ICTRP: NCT02583408 (WHO ICTRP, 2015)			
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern wurde zuletzt am 13.09.2021 durchgeführt.

Die Suche nach Studienergebnisberichten in den Portalen Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, wurde zuletzt am 15.10.2021 und damit innerhalb von drei Monaten vor Dossiereinreichung durchgeführt. Es konnten keine (EMA) bzw. nur Studienergebnisse zu 242-07-204 (AMIce) und somit keine zusätzliche Evidenz identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche wurde am 22. September 2021 auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses durchgeführt. Es wurden ausschließlich Nutzenbewertungen identifiziert, in denen Delamanid

in ausgeschlossenen Studienregistereinträgen benannt wurde oder im Zusammenhang mit der Krankheits- und Behandlungsrealität bei anderen Wirkstoffen.

In der Beschlussfassung vom 17.04.2014 zum Wirkstoff Delamanid (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014) hat der G-BA dem Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGB V stattgegeben. Studieninformationen konnte keine identifiziert werden.

Somit konnten keine relevanten Inhalte und keine weitergehende Studieninformationen oder Studienergebnisse zum Wirkstoff Delamanid eingeschlossen werden.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
242-07-204	Ja	Ja	nein	ja (Otsuka Pharmaceuticals, 2011)	Ja (ClinicalTrials.gov, 2008, EU Clinical Trials Register, 2008, WHO ICTRP, 2007, WHO ICTRP, 2008, WHO ICTRP, 2009b)	Ja (Gler et al., 2012, Skripconoka et al., 2013, Zhang et al., 2013)
242-09-213	Nein	Ja	nein	ja (Otsuka Pharmaceuticals, 2017)	Ja (ClinicalTrials.gov, 2011, EU Clinical Trials Register, 2010, WHO ICTRP, 2011a, WHO ICTRP, 2011b, WHO ICTRP, 2012)	Ja (von Groote-Bidlingmaier et al., 2019, ClinicalTrials.gov, 2011)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Die Studie von Dooley et al. (2021) (NCT02583048) wurde aus dem resultierenden Studienpool ausgeschlossen, da die Power der Studie nicht auf einen Vergleich der beiden Studiengruppen ausgelegt ist. Daher werden im Folgenden die Ergebnisse dieser Studie nicht dargestellt.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
242-07-204	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Phase-II-Studie	Patienten mit pulmonaler, Sputum-Kultur-positiver multiresistenter Tuberkulose	Delamanid 100 mg BID + OBR: n = 161 Delamanid 200 mg BID + OBR: n = 160 Placebo + OBR: n = 160	Studienbeginn: 08.05.2008 Studienende: 11.06.2010 Behandlung: 56 Tage Follow-up: 28 Tage	Die Studie wurde weltweit in 9 Ländern an insgesamt 17 Standorten durchgeführt, die für die Behandlung von MDR-TB qualifiziert sind: <ul style="list-style-type: none">• Philippinen• Lettland• Estland• Südkorea• Peru• China• Japan• USA• Ägypten 05/2008 – 06/2010	Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion an Tag 57; Sekundäre Endpunkte: 1) Anteil der Patienten mit einer positiven Kultur auf festen Nährmedien bei Studienbeginn (Tag -1 oder Tag 1), die eine Sputumkultur-Konversion auf festen Nährmedien erreichten 2) Veränderung der Zeit bis zur Kulturpositivität unter Verwendung des MGIT-Systems gegenüber dem Ausgangswert 3) Fläche unter der Kurve (AUC) der Veränderung der Zeit

	<p>bis zur Kulturpositivität unter Verwendung des MGIT-Systems gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>4) Anteil der Patienten mit wachstumsnegativer Sputum-Mykobakterienkultur an Tag 57 unter Verwendung des MGIT-Systems, ohne Berücksichtigung nachfolgender Kulturergebnisse</p> <p>5) Anteil der Patienten mit einer Sputum-Mykobakterienkultur mit negativem Befund an Tag 57 unter Verwendung des MGIT-Systems, die mit einer weiteren Kultur mit negativem Befund an Tag 84 unter Verwendung des MGIT-Systems bestätigt wurde, ohne Berücksichtigung der Zwischenergebnisse der Kultur</p> <p>6) Anteil der Patienten mit einer Sputum-</p>
--	---

	<p>Mykobakterienkultur mit negativem Wachstum an Tag 57 unter Verwendung fester Nährmedien, ohne Berücksichtigung der Ergebnisse nachfolgender Kulturen</p> <p>7) Anteil der Patienten mit einer Sputum-Mykobakterienkultur mit negativem Wachstum an Tag 57 unter Verwendung fester Nährmedien, die durch eine weitere negative Kultur an Tag 84 unter Verwendung fester Nährmedien bestätigt wurde, ohne Berücksichtigung der Zwischenergebnisse der Kultur</p> <p>8) Dosisansprechen in Bezug auf den Anteil der Patienten, die unter Verwendung des MGIT-Systems eine Sputumkultur-Konversion erreichten</p> <p>9) Zeit bis zur ersten Sputumkultur-</p>
--	--

	<p>Konversion ab dem Ausgangswert (unter Verwendung des MGIT-Systems)</p> <p>10) Zeit bis zur ersten Sputumkultur-Konversion (unter Verwendung fester Nährmedien)</p> <p>11) Zeit bis zur endgültigen Sputumkultur-Konversion (anhaltende Sputumkultur-Konversion bis Tag 57) (unter Verwendung des MGIT-Systems)</p> <p>Explorativer Endpunkt:</p> <p>Zeit bis zur endgültigen Sputumkultur-Konversion (anhaltende Sputumkultur-Konversion bis Tag 57) (unter Verwendung fester Nährmedien)</p>
--	---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
242-09-213	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III	Patienten mit pulmonaler, Sputum-Kultur-positiver multiresistenter Tuberkulose	Delamanid 100 mg / 200 mg + OBR: n = 341 Placebo + OBR: n = 170	Studienbeginn: 02.09.2011 Studienende: 04.06.2016 Vorbehandlung: 21 Tage Randomisierte Behandlung: 26 Wochen Nur OBR-Behandlung: 78 Wochen Follow-up: 52 Wochen	Die Studie war multizentrisch (17 Zentren) und multinational in 7 Ländern: <ul style="list-style-type: none"> • Estland • Lettland • Litauen • Moldawien • Peru • Philippinen • Südafrika 09/2011 – 06/2016	Primärer Endpunkt: Verteilung der Zeit bis zur Sputumkultur-Konversion unter Verwendung des MGIT-Systems während des 6-monatigen Intensivbehandlungszeitraums; Sekundäre Endpunkte: Anteil der Personen mit Sputumkultur-Konversion nach 2 und 6 Monaten unter Verwendung von MGIT und festen Nährmedien. Verteilung der Zeit bis zum Auftreten einer Sputumkultur-Konversion nach 6 Monaten unter Verwendung fester Nährmedien. Anhaltende Sputumkultur-Konversion zwischen Monat 18 und Monat

	<p>30, einschließlich, unter Verwendung von MGIT und fester Nährmedien.</p> <p>Bewertung der Behandlungsergebnisse durch die Hauptprüfer am Ende der Behandlung mit OBR.</p> <p>Endgültiges Ergebnis in Monat 30 als Behandlungserfolg oder -misserfolg (einschließlich Rückfall).</p> <p>Mittlere Veränderung der Zeit bis zum Nachweis unter Verwendung des MGIT-Systems im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Zeit bis zum Nachweis mit dem MGIT-System.</p> <p>Anteil der Patienten, die eine Resistenz gegen Delamanid entwickelten</p>
--	--

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Explorative Endpunkte: Veränderung der klinischen Zeichen und Symptome Anteil der Gesamtmortalität in jeder Gruppe Anteil der TB-assoziierten Mortalität in jeder Gruppe
AUC: area under the curve; BID: bis in die (2 x täglich); MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); OBR: optimized background treatment regimen	

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
242-07-204	Delamanid 100 mg BID + OBR	Delamanid 200 mg BID + OBR	Placebo + OBR
242-09-213	Delamanid 100 mg BID + OBR für 2 Monate, gefolgt von Delamanid 200 mg QD + OBR für 4 Monate	Placebo BID + OBR für 2 Monate, gefolgt von Placebo QD + OBR für 4 Monate	Nicht zutreffend.
BID: bis in die (2 x täglich); OBR: optimized background treatment regimen; QD: 1 x täglich			

Studie 242-07-204

Tabelle 4-9: Demografische Daten und Basischarakteristika – Studie 242-07-204 (ITT-Population)

Charakteristikum	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160)	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321)	Placebo + OBR (n = 160)	Gesamt (n = 481)
Alter (Jahre)					
Mittelwert (SD)	37,4 (12,1)	35,4 (12,0)	36,4 (12,0)	36,1 (11,4)	36,3 (11,8)
Spanne	19 - 63	18 - 63	18 - 63	18 - 63	18 - 63
Größe (cm)					
Mittelwert (SD)	164,8 (11,3)	164,5 (10,2)	164,6 (10,8)	164,2 (10,3)	164,5 (10,6)
Spanne	131 - 192	116 - 203	116 - 203	143 - 198	116 - 203
Gewicht (kg)					
n	(n = 160)	(n = 160)	(n = 320)	(n = 159)	(n = 479)
Mittelwert (SD)	54,0 (11,4)	54,0 (11,8)	54,0 (11,6)	54,8 (12,5)	54,3 (11,9)
Spanne	28 - 79	27 - 86	27 - 86	27 - 92	27 - 92
BMI (kg/m²)					
n	(n = 160)	(n = 160)	(n = 320)	(n = 159)	(n = 479)
Mittelwert (SD)	19,8 (3,5)	19,9 (3,8)	19,8 (3,6)	20,2 (3,5)	20,0 (3,6)
Spanne	12 - 31	12 - 40	12 - 40	12 - 31	12 - 40
Geschlecht, n (%)					
Männlich	105 (65,2)	108 (67,5)	213 (66,4)	111 (69,4)	324 (67,4)
Weiblich	56 (34,8)	52 (32,5)	108 (33,6)	49 (30,6)	157 (32,6)
Ethnizität, n (%)					
Weiß	38 (23,6)	31 (19,4)	69 (21,5)	26 (16,3)	95 (19,8)
Schwarz	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Asien	82 (50,9)	87 (54,4)	169 (52,6)	88 (55,0)	257 (53,4)
Andere	41 (25,5)	41 (25,6)	82 (25,5)	46 (28,8)	128 (26,6)

Charakteristikum	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160)	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321)	Placebo + OBR (n = 160)	Gesamt (n = 481)
Herkunft, n (%)					
Hispanisch oder lateinamerikanisch	42 (26,1)	44 (27,5)	86 (26,8)	47 (29,4)	133 (27,7)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	118 (73,3)	116 (72,5)	234 (72,9)	113 (70,6)	347 (72,1)
Unbekannt	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Sehschärfe, n (%)					
Normal	85 (52,8)	78 (48,8)	163 (50,8)	76 (47,5)	239 (49,7)
Abnormal	69 (42,9)	75 (46,9)	144 (44,9)	73 (45,6)	217 (45,1)
Audiometrie, n (%)					
Normal	77 (47,8)	88 (55,0)	165 (51,4)	79 (49,4)	244 (50,7)
Abnormal	84 (52,2)	72 (45,0)	156 (48,6)	81 (50,6)	237 (49,3)
BID: bis in die (2 x täglich); BMI: Body-Mass-Index; OBR: optimized background treatment regimen					

Tabelle 4-10: Röntgenaufnahme des Brustkorbs zu Studienbeginn – Studie 242-07-204 (ITT-Population)

Charakteristikum	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160)	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321)	Placebo + OBR (n = 160)	Gesamt (n = 481)
Thorax- Röntgenaufnahme					
Normal	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abnormal	161 (100,0)	160 (100,0)	321 (100,0)	160 (100,0)	481 (100,0)
Kavitation vorhanden					
Ja	109 (67,7)	109 (68,1)	218 (67,9)	110 (68,8)	328 (68,2)
Nein	52 (32,3)	51 (31,9)	103 (32,1)	50 (31,3)	153 (31,8)
Wenn ja:					
Unilateral	66 (41,0)	69 (43,1)	135 (42,1)	78 (48,8)	213 (44,3)
Bilateral	43 (26,7)	40 (25,0)	83 (25,9)	32 (20,0)	115 (23,9)
BID: bis in die (2 x täglich); OBR: optimized background treatment regimen					

Tabelle 4-11: Ergebnisse der morgendlichen Sputum-Probe (Tag 1) – Studie 242-07-204 (ITT-Population)

Charakteristikum	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160)	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321)	Placebo + OBR (n = 160)	Gesamt (n = 481)
Gesammeltes Sputum, n (%)					
Ja	161 (100,0)	160 (100,0)	321 (100,0)	160 (100,0)	481 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abstrich-Ergebnisse ^a, n (%)					
Negativ	35 (21,7)	36 (22,5)	71 (22,1)	31 (19,3)	102 (21,2)
Selten	26 (16,1)	21 (13,1)	47 (14,6)	26 (16,2)	73 (15,1)
Wenige	30 (18,6)	29 (18,1)	59 (18,3)	28 (17,5)	87 (18,0)
Viele	24 (14,9)	16 (10,0)	40 (12,4)	31 (19,3)	71 (14,7)
Zu zahlreich zum Zählen	45 (27,9)	58 (36,2)	103 (32,0)	44 (27,5)	147 (30,5)
Induktion durchgeführt, n (%)					
Ja	9 (5,5)	11 (6,8)	20 (6,2)	15 (9,3)	35 (7,2)
Nein	152 (94,4)	149 (93,1)	301 (93,7)	145 (90,6)	446 (92,7)
MGIT durchgeführt, n (%)					
Ja	161 (100,0)	159 (99,3)	320 (99,6)	160 (100,0)	480 (99,7)
Nein	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
MGIT-Ergebnisse, n (%)					
Negativ für MTB- Komplex	20 (12,4)	23 (14,3)	43 (13,3)	22 (13,7)	65 (13,5)
Positiv für MTB- Komplex	125 (77,6)	125 (78,1)	250 (77,8)	119 (74,3)	369 (76,7)
Kein TB-Wachstum, aber positiv für andere Mykobakterien	2 (1,2)	2 (1,2)	4 (1,2)	2 (1,2)	6 (1,2)
Positiv für MTB- Komplex und kontaminiert	8 (4,9)	4 (2,5)	12 (3,7)	8 (5,0)	20 (4,1)
Kontaminiert	5 (3,1)	3 (1,8)	8 (2,4)	6 (3,7)	14 (2,9)
Unbekannt	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,9)	3 (1,8)	6 (1,2)

Charakteristikum	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160)	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321)	Placebo + OBR (n = 160)	Gesamt (n = 481)
Zeit bis zur Positivität (Tage)					
n	125	125	250	118	368
Mittelwert (SD)	10 (5,2)	9,5 (5,3)	9,7 (5,3)	9,6 (5,8)	9,7 (5,4)
Median	8,5	7,8	8,3	7,8	8,1
Spanne	3,4 - 25	2,7 - 25	2,7 - 25	2,6 - 34	2,6 - 34
Festes Nährmedium durchgeführt, n (%)					
Ja	161 (100,0)	160 (100,0)	321 (100,0)	160 (100,0)	481 (100,0)
Lowenstein-Jensen	147 (91,3)	141 (88,1)	288 (89,7)	149 (93,1)	437 (90,8)
Ogawa	14 (8,6)	19 (11,8)	33 (10,2)	11 (6,8)	44 (9,1)
Festes Nährmedium Ergebnisse, n (%)					
Negativ für MTB- Komplex	43 (26,7)	45 (28,1)	88 (27,4)	36 (22,5)	124 (25,7)
TB-Wachstum (1-9 Kolonien)	15 (9,3)	22 (13,7)	37 (11,5)	16 (10,0)	53 (11,0)
TB-Wachstum (10- 100 Kolonien)	45 (27,9)	36 (22,5)	81 (25,2)	35 (21,8)	116 (24,1)
TB-Wachstum (> 100 Kolonien)	30 (18,6)	24 (15,0)	54 (16,8)	37 (23,1)	91 (18,9)
TB-Wachstum (zahllos oder konfluierend)	19 (11,8)	18 (11,2)	37 (11,5)	24 (15,0)	61 (12,6)
Kein TB-Wachstum, aber positiv für andere Mykobakterien	3 (1,8)	3 (1,8)	28 (1,8)	2 (1,2)	8 (1,6)
Kontaminiert	6 (3,7)	12 (7,5)	18 (5,6)	10 (6,2)	28 (5,8)
<p>AFB: acid fast bacilli; BID: bis in die (2 x täglich); MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MTB: Mycobacterium tuberculosis; OBR: optimized background treatment regimen; SD: Standardabweichung; TB: Tuberkulose</p> <p>a: Für Abstrichergebnisse gilt: negativ = keine pro 30 Felder (keine AFB gesehen); selten = 1 bis 29 pro 30 Felder (spärlich +/-); wenige = 30 bis 299 pro 30 Felder (1+); viele = 10 bis 100 pro Feld (2+); und zu zahlreich zum Zählen = > 100 pro Feld (3+).</p>					

Tabelle 4-12: Zusammenfassung der allgemeinen Krankengeschichte mit Inzidenz $\geq 5\%$ in jeder Behandlungsgruppe – Studie 242-07-204 (ITT-Population)

SOC PT	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161) ^a	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160) ^a	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321) ^a	Placebo + OBR (n = 160) ^a	Gesamt (n = 481) ^a
Patienten mit einer medizinischen Anamnese ^b	158 (98,1)	160 (100)	318 (99,1)	158 (98,8)	476 (99,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Anämie	35 (21,7)	33 (20,6)	68 (21,2)	41 (25,6)	109 (22,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gastritis	15 (9,3)	17 (10,6)	32 (10,0)	18 (11,3)	50 (10,4)
Übelkeit	10 (6,2)	12 (7,5)	22 (6,9)	10 (6,3)	32 (6,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Asthenie	30 (18,6)	27 (16,9)	57 (17,8)	37 (23,1)	94 (19,5)
Brustschmerz	34 (21,1)	51 (31,9)	85 (26,5)	46 (28,8)	131 (27,2)
Hitzegefühl	8 (5,0)	10 (6,3)	18 (5,6)	13 (8,1)	31 (6,4)
Unwohlsein	8 (5,0)	12 (7,5)	20 (6,2)	10 (6,3)	30 (6,2)
Fieber	71 (44,1)	75 (46,9)	146 (45,5)	66 (41,3)	212 (44,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Infektion der Lunge	13 (8,1)	9 (5,6)	22 (6,9)	13 (8,1)	35 (7,3)
Untersuchungen					
Reduziertes Gewicht	68 (42,2)	70 (43,8)	138 (43,0)	74 (46,3)	212 (44,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Anorexie	26 (16,1)	28 (17,5)	54 (16,8)	20 (12,5)	74 (15,4)
Diabetes mellitus	12 (7,5)	14 (8,8)	26 (8,1)	14 (8,8)	40 (8,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Arthralgie	8 (5,0)	10 (6,3)	18 (5,6)	7 (4,4)	25 (5,2)
Rückenschmerzen	40 (24,8)	47 (29,4)	87 (27,1)	45 (28,1)	132 (27,4)
Erkrankungen des Nervensystems					
Kopfschmerzen	11 (6,8)	11 (6,9)	22 (6,9)	12 (7,5)	34 (7,1)
Psychiatrische Erkrankungen					
Alkoholismus	11 (6,8)	8 (5,0)	19 (5,9)	9 (5,6)	28 (5,8)
Depression	6 (3,7)	10 (6,3)	16 (5,0)	9 (5,6)	25 (5,2)
Schlaflosigkeit	19 (11,8)	14 (8,8)	33 (10,3)	13 (8,1)	46 (9,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161) ^a	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160) ^a	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321) ^a	Placebo + OBR (n = 160) ^a	Gesamt (n = 481) ^a
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Husten	108 (67,1)	111 (69,4)	219 (68,2)	114 (71,3)	333 (69,2)
Dyspnoe	32 (19,9)	25 (15,6)	57 (17,8)	26 (16,3)	83 (17,3)
Ruhe-Dyspnoe	8 (5,0)	9 (5,6)	17 (5,3)	8 (5,0)	25 (5,2)
Dyspnoe bei Belastung	34 (21,1)	33 (20,6)	67 (20,9)	42 (26,3)	109 (22,7)
Hämoptyse	53 (32,9)	60 (37,5)	113 (35,2)	75 (46,9)	188 (39,1)
Produktiver Husten	32 (19,9)	24 (15,0)	56 (17,4)	18 (11,3)	74 (15,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Hyperhidrose	13 (8,1)	15 (9,4)	28 (8,7)	11 (6,9)	39 (8,1)
Nachtschweiß	30 (18,6)	36 (22,5)	66 (20,6)	33 (20,6)	99 (20,6)
BID: bis in die (2 x täglich); OBR: optimized background treatment regimen; PT: preferred term; SOC: system organ class a: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten für jede Behandlungsgruppe. b: Patienten mit einer Anamnese in mehreren Systemorganklassen wurden nur einmal zur Gesamtzahl gezählt.					

Tabelle 4-13: Tuberkulose-Vorbehandlung – Studie 242-07-204 (ITT-Population)

Patienten	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160)	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321)	Placebo + OBR (n = 160)	Gesamt (n = 481)
TB-Behandlung für < 30 Tage	14 (8,7)	19 (11,9)	33 (10,3)	15 (9,4)	48 (10,0)
TB-Behandlung für ≥ 30 Tage	147 (91,3)	141 (88,1)	288 (89,7)	145 (90,6)	433 (90,0)
Nur Erstlinientherapie	77 (47,8)	80 (50,0)	157 (48,9)	86 (53,8)	243 (50,5)
Nur Zweitlinientherapie	2 (1,2)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Erst- und Zweitlinientherapie	45 (28,0)	34 (21,3)	79 (24,6)	34 (21,3)	113 (23,5)
BID: bis in die (2 x täglich); OBR: optimized background treatment regimen; TB: Tuberkulose					

Studie 242-09-213

Tabelle 4-14: Demografische Daten und Basischarakteristika nach Behandlungsgruppe und Geschlecht – Studie 242-09-213 (ITT-Population)

Demografisches Merkmal	Delamanid + OBR (n = 341)			Placebo + OBR (n = 170)			Gesamt (n = 511)		
	Männlich (n = 243) n (%) ^a	Weiblich (n = 98) n (%) ^a	Gesamt (n = 341) n (%) ^a	Männlich (n = 125) n (%) ^a	Weiblich (n = 45) n (%) ^a	Gesamt (n = 170) n (%) ^a	Männlich (n = 368) n (%) ^a	Weiblich (n = 143) n (%) ^a	Gesamt (n = 511) n (%) ^a
Alter									
Mittelwert (SD)	34,8 (12,3)	33,2 (11,5)	34,3 (12,1)	35,8 (12,8)	30,4 (9,5)	34,4 (12,2)	35,1 (12,5)	32,3 (10,9)	34,3 (12,1)
Median	33,0	31,0	32,0	35,0	27,0	31,0	33,0	29,0	32,0
Min; Max	18,0; 64,0	18,0; 64,0	18,0; 64,0	18,0; 68,0	20,0; 56,0	18,0; 68,0	18,0; 68,0	18,0; 64,0	18,0; 68,0
Größe (cm)									
Mittelwert (SD)	169,3 (8,3)	156,3 (7,8)	165,6 (10,1)	169,3 (8,8)	157,4 (6,5)	166,2 (9,8)	169,3 (8,5)	156,7 (7,4)	165,8 (10,0)
Median	169,0	155,5	166,0	169,0	157,0	165,5	169,0	156,0	166,0
Min; Max	146,0; 197,0	138,0; 178,0	138,0; 197,0	147,0; 205,0	143,0; 171,0	143,0; 205,0	146,0; 205,0	138,0; 178,0	138,0; 205,0
Gewicht (kg)									
Mittelwert (SD)	58,1 (10,1)	52,5 (11,4)	56,5 (10,8)	59,2 (10,8)	52,2 (10,2)	57,3 (11,0)	58,4 (10,3)	52,4 (11,0)	56,8 (10,8)
Median	58,0	50,5	55,0	58,5	51,0	56,0	58,0	51,0	55,3
Min; Max	38,0; 98,1	32,0; 99,6	32,0; 99,6	40,0; 93,0	34,5; 91,6	34,5; 93,0	38,0; 98,1	32,0; 99,6	32,0; 99,6

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Demografisches Merkmal	Delamanid + OBR (n = 341)			Placebo + OBR (n = 170)			Gesamt (n = 511)		
	Männlich (n = 243)	Weiblich (n = 98)	Gesamt (n = 341)	Männlich (n = 125)	Weiblich (n = 45)	Gesamt (n = 170)	Männlich (n = 368)	Weiblich (n = 143)	Gesamt (n = 511)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
BMI (kg/m²)									
Mittelwert (SD)	20,2 (2,9)	21,5 (4,2)	20,6 (3,3)	20,6 (3,0)	21,0 (3,3)	20,7 (3,1)	20,3 (2,9)	21,3 (3,9)	20,6 (3,3)
Median	19,7	20,9	20,0	20,7	20,6	20,6	19,9	20,8	20,2
Min; Max	15,2; 29,7	16,3; 41,9	15,2; 41,9	15,7; 29,4	16,9; 32,8	15,7; 32,8	15,2; 29,7	16,3; 41,9	15,2; 41,9
Ethnizität									
Weiß	68 (28,0)	17 (17,3)	85 (24,9)	33 (26,4)	8 (17,8)	41 (24,1)	101 (27,4)	25 (17,5)	126 (24,7)
Schwarz oder afroamerikanisch	35 (14,4)	16 (16,3)	51 (15,0)	16 (12,8)	11 (24,4)	27 (15,9)	51 (13,9)	27 (18,9)	78 (15,3)
Asien	62 (25,5)	23 (23,5)	85 (24,9)	32 (25,6)	10 (22,2)	42 (24,7)	94 (25,5)	33 (23,1)	127 (24,9)
Andere	78 (32,1)	42 (42,9)	120 (35,2)	44 (35,2)	16 (35,6)	60 (35,3)	122 (33,2)	58 (40,6)	180 (35,2)
Herkunft									
Hispanisch oder lateinamerikanisch	65 (26,7)	39 (39,8)	104 (30,5)	39 (31,2)	14 (31,1)	53 (31,2)	104 (28,3)	53 (37,1)	157 (30,7)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	176 (72,4)	59 (60,2)	235 (68,9)	86 (68,8)	31 (68,9)	117 (68,8)	262 (71,2)	90 (62,9)	352 (68,9)
Unbekannt	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Demografisches Merkmal	Delamanid + OBR (n = 341)			Placebo + OBR (n = 170)			Gesamt (n = 511)		
	Männlich (n = 243)	Weiblich (n = 98)	Gesamt (n = 341)	Männlich (n = 125)	Weiblich (n = 45)	Gesamt (n = 170)	Männlich (n = 368)	Weiblich (n = 143)	Gesamt (n = 511)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Studienland									
Estland	5 (2,1)	3 (3,1)	8 (2,3)	3 (2,4)	2 (4,4)	5 (2,9)	8 (2,2)	5 (3,5)	13 (2,5)
Litauen	25 (10,3)	3 (3,1)	28 (8,2)	11 (8,8)	1 (2,2)	12 (7,1)	36 (9,8)	4 (2,8)	40 (7,8)
Lettland	14 (5,8)	5 (5,1)	19 (5,6)	8 (6,4)	3 (6,7)	11 (6,5)	22 (6,0)	8 (5,6)	30 (5,9)
Peru	65 (26,7)	38 (38,8)	103 (30,2)	39 (31,2)	15 (33,3)	54 (31,8)	104 (28,3)	53 (37,1)	157 (30,7)
Philippinen	62 (25,5)	23 (23,5)	85 (24,9)	32 (25,6)	10 (22,2)	42 (24,7)	94 (25,5)	33 (23,1)	127 (24,9)
Südafrika	48 (19,8)	20 (20,4)	68 (19,9)	21 (16,8)	12 (26,7)	33 (19,4)	69 (18,8)	32 (22,4)	101 (19,8)
Moldawien	24 (9,9)	6 (6,1)	30 (8,8)	11 (8,8)	2 (4,4)	13 (7,6)	35 (9,5)	8 (5,6)	43 (8,4)
Region									
Südost-Asien	62 (25,5)	23 (23,5)	85 (24,9)	32 (25,6)	10 (22,2)	42 (24,7)	94 (25,5)	33 (23,1)	127 (24,9)
Europa/Mittelmeerraum	68 (28,0)	17 (17,3)	85 (24,9)	33 (26,4)	8 (17,8)	41 (24,1)	101 (27,4)	25 (17,5)	126 (24,7)
Südamerika	65 (26,7)	38 (38,8)	103 (30,2)	39 (31,2)	15 (33,3)	54 (31,8)	104 (28,3)	53 (37,1)	157 (30,7)
Afrika	48 (19,8)	20 (20,4)	68 (19,9)	21 (16,8)	12 (26,7)	33 (19,4)	69 (18,8)	32 (22,4)	101 (19,8)
Randomisierungs-Strata									
HIV-positiv	19 (7,8)	13 (13,3)	32 (9,4)	9 (7,2)	7 (15,6)	16 (9,4)	28 (7,6)	20 (14,0)	48 (9,4)
HIV-negativ mit bilateraler Kavitation	54 (22,2)	10 (10,2)	64 (18,8)	24 (19,2)	8 (17,8)	32 (18,8)	78 (21,2)	18 (12,6)	96 (18,8)
HIV-negativ mit unilateraler oder keiner Kavitation	170 (70,0)	75 (76,5)	245 (71,8)	92 (73,6)	30 (66,7)	122 (71,8)	262 (71,2)	105 (73,4)	367 (71,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Demografisches Merkmal	Delamanid + OBR (n = 341)			Placebo + OBR (n = 170)			Gesamt (n = 511)		
	Männlich (n = 243)	Weiblich (n = 98)	Gesamt (n = 341)	Männlich (n = 125)	Weiblich (n = 45)	Gesamt (n = 170)	Männlich (n = 368)	Weiblich (n = 143)	Gesamt (n = 511)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Baseline-Albuminspiegel (g/dl)									
< 2,8	20 (8,2)	5 (5,1)	25 (7,3)	8 (6,4)	2 (4,4)	10 (5,9)	28 (7,6)	7 (4,9)	35 (6,8)
≥ 2,8 < 3,4	46 (18,9)	30 (30,6)	76 (22,3)	28 (22,4)	9 (20,0)	37 (21,8)	74 (20,1)	39 (27,3)	113 (22,1)
≥ 3,4	177 (72,8)	63 (64,3)	240 (70,4)	89 (71,2)	34 (75,6)	123 (72,4)	266 (72,3)	97 (67,8)	363 (71,0)
BMI: Body-Mass-Index; HIV: Humane-Immundefizienz-Virus; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; OBR: optimized background treatment regimen; SD: Standardabweichung a: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der randomisierten Patienten. b: BMI (kg/m ²) = Gewicht/(Größe/100) ²									

Tabelle 4-15: Zusammenfassung der allgemeinen Krankengeschichte mit Inzidenz $\geq 5\%$ in jeder Behandlungsgruppe – Studie 242-09-213 (ITT-Population)

SOC PT	Delamanid + OBR (n = 341) n (%) ^a	Placebo + OBR (n = 170) n (%) ^a	Gesamt (n = 511) n (%) ^a
Patienten mit einer medizinischen Anamnese			
Nein	13 (3,8)	6 (3,5)	19 (3,7)
Ja	328 (96,2)	164 (96,5)	492 (96,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	77 (22,6)	44 (25,9)	121 (23,7)
Anämie	45 (13,2)	27 (15,9)	72 (14,1)
Thrombozytose	28 (8,2)	13 (7,6)	41 (8,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	70 (20,5)	46 (27,1)	116 (22,7)
Taubheit Neurosensorik	15 (4,4)	10 (5,9)	25 (4,9)
Hypoakusis	19 (5,6)	17 (10,0)	36 (7,0)
Tinnitus	13 (3,8)	9 (5,3)	22 (4,3)
Augenerkrankungen	62 (18,2)	36 (21,2)	98 (19,2)
Refraktionsstörung	14 (4,1)	10 (5,9)	24 (4,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	150 (44,0)	67 (39,4)	217 (42,5)
Oberbauchschmerzen	20 (5,9)	9 (5,3)	29 (5,7)
Diarrhoe	20 (5,9)	4 (2,4)	24 (4,7)
Gastritis	46 (13,5)	21 (12,4)	67 (13,1)
Übelkeit	41 (12,0)	22 (12,9)	63 (12,3)
Erbrechen	21 (6,2)	7 (4,1)	28 (5,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	67 (19,6)	36 (21,2)	103 (20,2)
Asthenie	19 (5,6)	6 (3,5)	25 (4,9)
Schmerzen an der Injektionsstelle	25 (7,3)	16 (9,4)	41 (8,0)
Fieber	18 (5,3)	9 (5,3)	27 (5,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	150 (44,0)	81 (47,6)	231 (45,2)
HIV-Infektion	28 (8,2)	14 (8,2)	42 (8,2)
Lungentuberkulose	14 (4,1)	11 (6,5)	25 (4,9)
Untersuchungen	58 (17,0)	33 (19,4)	91 (17,8)
Blut-Harnsäure erhöht	8 (2,3)	10 (5,9)	18 (3,5)
Reduziertes Gewicht	12 (3,5)	9 (5,3)	21 (4,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Delamanid + OBR (n = 341) n (%) ^a	Placebo + OBR (n = 170) n (%) ^a	Gesamt (n = 511) n (%) ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	133 (39,0)	65 (38,2)	198 (38,7)
Diabetes mellitus	14 (4,1)	10 (5,9)	24 (4,7)
Hyperurikämie	78 (22,9)	34 (20,0)	112 (21,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	93 (27,3)	50 (29,4)	143 (28,0)
Arthralgie	31 (9,1)	25 (14,7)	56 (11,0)
Rückenschmerzen	12 (3,5)	11 (6,5)	23 (4,5)
Myalgie	12 (3,5)	10 (5,9)	22 (4,3)
Erkrankungen des Nervensystems	112 (32,8)	57 (33,5)	169 (33,1)
Schwindel	25 (7,3)	15 (8,8)	40 (7,8)
Kopfschmerzen	46 (13,5)	22 (12,9)	68 (13,3)
Psychiatrische Erkrankungen	94 (27,6)	43 (25,3)	137 (26,8)
Schlaflosigkeit	47 (13,8)	18 (10,6)	65 (12,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	81 (23,8)	41 (24,1)	122 (23,9)
Husten	19 (5,6)	11 (6,5)	30 (5,9)
Hämoptyse	10 (2,9)	11 (6,5)	21 (4,1)
OBR: optimized background treatment regimen; PT: preferred term; SOC: system organ class			
Hinweis: Diese Tabelle enthält Zählungen von Patienten. Wenn ein Patient mehr als eine Krankengeschichte innerhalb eines PT hatte, wurde der Patient nur einmal innerhalb eines PT gezählt. Wenn ein Patient mehr als eine Krankengeschichte innerhalb einer SOC hatte, wurde der Patient einmal für jeden PT und einmal für die SOC gezählt.			
a: Der Nenner für die Prozentangaben war die Anzahl der ITT- Patienten für jede Behandlungsgruppe.			

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der Tuberkulose-Vorbehandlung mit Inzidenz $\geq 5\%$ in jeder Behandlungsgruppe – Studie 242-09-213 (ITT-Population)

Parameter	Delamanid + OBR (n = 341) n (%)	Placebo + OBR (n = 170) n (%)	Gesamt (n = 511) n (%)
Patienten mit einer Tuberkulose-Vorbehandlung			
Nein	12 (3,5)	9 (5,3)	21 (4,1)
Ja	329 (96,5)	161 (94,7)	490 (95,9)
Antinfektiva zur systemischen Anwendung	329 (96,5)	161 (94,7)	490 (95,9)
Amikacin	68 (19,9)	25 (14,7)	93 (18,2)
Capreomycin	37 (10,9)	18 (10,6)	55 (10,8)
Cycloserin	106 (31,1)	46 (27,1)	152 (29,7)
Ethambutol	293 (85,9)	137 (80,6)	430 (84,1)
Ethionamid	140 (41,1)	67 (39,4)	207 (40,5)
Isoniazid	267 (78,3)	130 (76,5)	397 (77,7)
Kanamycin	103 (30,2)	56 (32,9)	159 (31,1)
Levofloxacin	114 (33,4)	48 (28,2)	162 (31,7)
Moxifloxacin	60 (17,6)	31 (18,2)	91 (17,8)
Ofloxacin	35 (10,3)	17 (10,0)	52 (10,2)
Aminosalicylsäure	30 (8,8)	21 (12,4)	51 (10,0)
Protionamid	54 (15,8)	26 (15,3)	80 (15,7)
Pyrazinamid	324 (95,0)	155 (91,2)	479 (93,7)
Rifampicin	250 (73,3)	124 (72,9)	374 (73,2)
Streptomycin	39 (11,4)	21 (12,4)	60 (11,7)
Terizidon	73 (21,4)	41 (24,1)	114 (22,3)
OBR: optimized background treatment regimen			

Tabelle 4-17: Ergebnisse der morgendlichen Sputum-Probe (Tag 1) – Studie 242-09-213 (ITT-Population)

Charakteristikum	Delamanid + OBR (n = 341) n (%)	Placebo + OBR (n = 170) n (%)	Gesamt (n = 511) n (%)
Gesammeltes Sputum, n (%)			
Ja	341 (100,0)	170 (100,0)	511 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abstrich-Ergebnisse ^a, n (%)			
Negativ			
Selten	168 (49,2)	77 (45,2)	245 (47,9)
Wenige	42 (12,3)	23 (13,5)	65 (12,7)
Viele	59 (17,3)	28 (16,4)	87 (17,0)
Zu zahlreich zum Zählen	44 (12,9)	24 (14,1)	68 (13,3)
	28 (8,2)	18 (10,5)	46 (9,0)
Induktion durchgeführt, n (%)			
Ja	9 (2,6)	4 (2,3)	13 (2,5)
Nein	332 (97,3)	166 (97,6)	498 (97,4)
MGIT durchgeführt, n (%)			
Ja	341 (100,0)	170 (100,0)	511 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
MGIT-Ergebnisse, n (%)			
Positiv für MTB- Komplex	210 (61,5)	92 (54,1)	302 (59,0)
Positiv für MTB- Komplex und kontaminiert	11 (3,2)	5 (2,9)	16 (3,1)
Negativ für MTB- Komplex	79 (23,1)	44 (25,8)	123 (24,0)
Kein TB-Wachstum, aber positiv für andere Mykobakterien	2 (0,5)	3 (1,7)	5 (0,9)
Kontaminiert	38 (11,1)	26 (15,2)	64 (12,5)
Unbekannt	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)

Charakteristikum	Delamanid + OBR (n = 341) n (%)	Placebo + OBR (n = 170) n (%)	Gesamt (n = 511) n (%)
Zeit bis zur Positivität (Tage)			
n	209	91	300
Mittelwert (SD)	16,4 (7,7)	14,8 (7,4)	15,9 (7,6)
Median	15,2	13,7	14,8
Spanne	3,7 - 42,0	3,6 - 43,8	3,6 - 43,8
Festes Nährmedium durchgeführt, n (%)			
Ja	341 (100,0)	170 (100,0)	511 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Festes Nährmedium Ergebnisse, n (%)			
TB-Wachstum (zahllos oder konfluierend)	17 (4,9)	7 (4,1)	24 (4,6)
TB-Wachstum (> 100 Kolonien)	28 (8,2)	10 (5,8)	38 (7,4)
TB-Wachstum (10- 100 Kolonien)	67 (19,6)	35 (20,5)	102 (19,9)
TB-Wachstum (1-9 Kolonien)	38 (11,1)	14 (8,2)	52 (10,1)
Positiv für MTB- Komplex und kontaminiert	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (0,3)
Negativ für MTB- Komplex	162 (47,5)	86 (50,5)	248 (48,5)
Kein TB-Wachstum, aber positiv für andere Mykobakterien	4 (1,1)	3 (1,7)	7 (1,3)
Kontaminiert	21 (6,1)	13 (7,6)	34 (6,6)
Unbekannt	4 (1,1)	0 (0,0)	4 (0,7)
AFB: acid fast bacilli; BID: bis in die (2 x täglich); MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MTB: Mycobacterium tuberculosis; OBR: optimized background treatment regimen; SD: Standardabweichung; TB: Tuberkulose			
a: Für Abstrichergebnisse gilt: negativ = keine pro 30 Felder (keine AFB gesehen); selten = 1 bis 29 pro 30 Felder (spärlich +/-); wenige = 30 bis 299 pro 30 Felder (1+); viele = 10 bis 100 pro Feld (2+); und zu zahlreich zum Zählen = > 100 pro Feld (3+).			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt

wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei den Studien 242-07-204 (im Folgenden **Studie 204** genannt) und 242-09-213 (im Folgenden **Studie 213** genannt) handelt es sich um multizentrische, randomisierte, Placebo kontrollierte Studien zur Erforschung der Wirksamkeit und Sicherheit von Delamanid bei Patienten mit pulmonaler Sputumkultur-positiver, multiresistenter Tuberkulose. Studie 204 ist eine Phase-II-Studie mit drei Parallelgruppen, Studie 213 eine Phase-III-Studie mit zwei Parallelgruppen.

Studienpopulationen

Insgesamt wurden für **Studie 204** 611 Patienten gescreent. Ein Patient, der das Screening-Verfahren nicht erfolgreich beendete, wurde unter einer anderen Screening-Nummer erneut aufgenommen und in der Datenbank versehentlich als zwei Patienten (S0036 und S0042) gezählt.

Insgesamt wurden 481 Patienten randomisiert und erhielten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder Placebo: 161 Patienten erhielten Delamanid 100 mg BID + optimiertes Hintergrund-Behandlungsschema (engl. optimized background treatment regimen, OBR), 160 Patienten erhielten Delamanid 200 mg BID + OBR und 160 Patienten erhielten Placebo + OBR. Insgesamt schlossen 434 von 481 (90 %) Patienten die Studie ab (143/161 Patienten, 88,8 % in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR; 146/160 Patienten, 91,3 % in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR; und 145/160 Patienten, 90,6 % in der Gruppe Placebo + OBR). Der Prozentsatz der Patienten, die die Studie abbrachen, war gleichmäßig über die Gruppen verteilt (47/481 Patienten, 9,8 % insgesamt, 18/161 Patienten, 11,2 % in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR, 14/160 Patienten, 8,8 % in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR und 15/160 Patienten, 9,4 % in der Gruppe Placebo + OBR). Die Gründe für den Abbruch der Behandlung waren in allen Gruppen ähnlich, und der häufigste Grund für den Abbruch war die Rücknahme des Einverständnisses der Patienten (15/321 Patienten, 4,7 % in der Gruppe Delamanid BID + OBR gegenüber 5/160 Patienten, 3,1 % in der Gruppe Placebo + OBR).

Bei der Mehrzahl der Patienten wurde die Wirksamkeit des Studienmedikaments unter Verwendung des MGIT-Systems (402/481 Patienten, 83,6 %) und fester Nährmedien (347/481, 72,1 %) untersucht. Bei allen 481 randomisierten Patienten wurde die Sicherheit des Studienmedikaments untersucht (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-18: Analysierte Studienpopulationen – Studie 242-07-204

Patienten	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161) n (%)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160) n (%)	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321) n (%)	Placebo + OBR (n = 160) n (%)	Gesamt (n = 481) n (%)
Gescreent	--	--	--	--	612 ^a
Randomisiert	161 (100,0)	160 (100,0)	321 (100,0)	160 (100,0)	481 (100,0)
Behandelt	161 (100,0)	160 (100,0)	321 (100,0)	160 (100,0)	481 (100,0)
Studie abgeschlossen	143 (88,8)	146 (91,3)	289 (90,0)	145 (90,6)	434 (90,2)
Studie abgebrochen	18 (11,2)	14 (8,8)	32 (10,0)	15 (9,4)	47 (9,8)
UE	4 (2,5)	6 (3,8)	10 (3,1)	4 (2,5)	14 (2,9)
Für Follow-up verloren	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	2 (1,3)	3 (0,6)
Erfüllte Protokoll- Abbruchkriterien	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (1,3)	3 (0,6)
Patient wurde vom Prüfarzt von der Teilnahme zurückgezogen	0 (0,0)	4 (2,5)	4 (1,2)	1 (0,6)	5 (1,0)
Einverständnis von Patient zurückgezogen	13 (8,1)	2 (1,3)	15 (4,7)	5 (3,1)	20 (4,2)
Protokollabweichung	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,6)	2 (0,4)
Sicherheitsanalyse ^b	161 (100,0)	160 (100,0)	321 (100,0)	160 (100,0)	481 (100,0)
Wirksamkeitsanalyse mittels MGIT-Systems (MITT-Population) ^c	141 (87,6)	136 (85,0)	277 (86,3)	125 (78,1)	402 (83,6)
Wirksamkeitsanalyse mittels fester Nährmedien ^d	119 (73,9)	115 (71,9)	234 (72,9)	113 (70,6)	347 (72,1)
<p>BID: bis in die (2 x täglich); MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); OBR: optimized background treatment regimen; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Die tatsächliche Anzahl der für die Studie untersuchten Patienten betrug 611. Ein Patient hat das Screening-Verfahren nicht erfolgreich beendet; dieser Patient erhielt eine neue Screening-Nummer und wurde erneut gescreent, wurde aber in der Datenbank versehentlich als 2 Patienten (S0036 und S0042) gezählt.</p> <p>b: Patienten, die eine beliebige Menge des Studienmedikaments erhielten.</p> <p>c: Patienten, die randomisiert wurden und bei Studienbeginn (Tag -1/1) eine positive Sputumkultur für MDR-TB unter Verwendung des MGIT-Systems hatten.</p> <p>d: Patienten, die randomisiert wurden und bei denen zu Studienbeginn (Tag -1/1) eine positive Sputumkultur für MDR-TB unter Verwendung fester Nährmedien vorlag.</p>					

Insgesamt wurden 714 Patienten für **Studie 213** untersucht, und 511 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip für eine der beiden Studiengruppen (Delamanid oder Placebo) ausgewählt:

Nach dem Zufallsprinzip erhielten 341 Patienten Delamanid + OBR und 170 Patienten Placebo + OBR. Alle randomisierten Patienten erhielten das Studienmedikament oder Placebo und wurden in die Sicherheitspopulation aufgenommen. Insgesamt 327 Patienten wurden in die MITT-Population unter Verwendung des MGIT-Systems aufgenommen (226 Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 101 Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe) und insgesamt 248 Patienten wurden in die MITT-Population unter Verwendung fester Nährmedien aufgenommen (167 Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 81 Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe) (Tabelle 4-19).

Von den 511 randomisierten Patienten in der ITT-Stichprobe schlossen 430 (84,1 %) Patienten die Studie ab (288/341 [84,5 %] Patienten in der Gruppe Delamanid + OBR und 142/170 [83,5 %] Patienten in der Gruppe Placebo + OBR). Die häufigsten Gründe für einen Studienabbruch waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich und umfassten "Einverständnis von Patient zurückgezogen" (26/341 [7,6 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe gegenüber 11/170 [6,5 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe), "unerwünschte Ereignisse" (15/341 [4,4 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe gegenüber 7/170 [4,1 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe), und "Patient wurde vom Prüfarzt von der Teilnahme zurückgezogen" (7/341 [2,1 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe gegenüber 7/170 [4,1 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe) (Tabelle 4-19).

Tabelle 4-19: Analyisierte Studienpopulationen – Studie 242-09-213

Patienten	Delamanid + OBR n (%)^a	Placebo + OBR n (%)^a	Gesamt n (%)^a
Gescreent	--	--	714
Randomisiert (ITT)	341 (100,0)	170 (100,0)	511 (100,0)
Behandelt (Sicherheitsanalyse) ^b	341 (100,0)	170 (100,0)	511 (100,0)
Studie abgeschlossen	288 (84,5)	142 (83,5)	430 (84,1)
Studie abgebrochen	53 (15,5)	28 (16,5)	81 (15,9)
UE	15 (4,4)	7 (4,1)	22 (4,3)
Für Follow-up verloren	2 (0,6)	1 (0,6)	3 (0,6)
Erfüllte Protokoll-Abbruchkriterien	3 (0,9)	2 (1,2)	5 (1,0)
Patient wurde vom Prüfarzt von der Teilnahme zurückgezogen	7 (2,1)	7 (4,1)	14 (2,7)
Einverständnis von Patient zurückgezogen	26 (7,6)	11 (6,5)	37 (7,2)
Wirksamkeitsanalyse mittels MGIT-Systems (MITT-Population) ^c	226 (66,3)	101 (59,4)	327 (64,0)
Wirksamkeitsanalyse mittels fester Nährmedien ^d	167 (49,0)	81 (47,6)	248 (48,5)

ITT: Intention to treat; MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); OBR: optimized background treatment regimen; UE: unerwünschtes Ereignis

a: Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der randomisierten Patienten als Nenner berechnet.

b: Patienten, die in der ITT-Stichprobe ein Studienmedikament erhielten.

c: Patienten, die randomisiert wurden und bei Studienbeginn (Tag -1/1) eine positive Sputumkultur für MDR-TB unter Verwendung des MGIT-Systems aufwiesen.

d: Patienten, die randomisiert wurden und bei denen zu Studienbeginn (Tag -1/1) eine positive Sputumkultur für MDR-TB unter Verwendung fester Nährmedien vorlag.

In der ITT-Population der **Studie 204** war die Mehrheit der in diese Studie aufgenommenen Patienten männlich (324/481, 67,4 % männlich versus 157/481, 32,6 % weiblich). Das Durchschnittsalter der Patienten in dieser Studie lag bei 36,3 Jahren (Spanne 18 bis 63 Jahre), die durchschnittliche Körpergröße bei 164,5 cm (Spanne 116 bis 203 cm), das durchschnittliche Gewicht bei 54,3 kg (Spanne 27 bis 92 kg) und der durchschnittliche BMI bei 20,0 kg/m² (Spanne 12 bis 40 kg/m²). Die Mehrheit der Patienten stammte aus Asien (257/481, 53,4 %), gefolgt von anderer Ethnizität (128/481, 26,6 %) und weiß (95/481, 19,8 %), und die meisten Patienten waren nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch (347/481, 72,1 %). Die drei Länder mit den meisten Patienten waren die Philippinen (150/481, 31,2 %), Peru (131/481, 27,2 %) und Lettland (68/481, 14,1 %) (Tabelle 4-9).

Die demografischen Daten der Patienten waren in den Behandlungsgruppen hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht und BMI in der ITT-Population der **Studie 213** vergleichbar. Es wurden 368 männliche Patienten und 143 weibliche Patienten in die Studie aufgenommen, und die Mehrheit der Patienten war anderer Ethnizität (180/511 [35,2 %]), aus Asien (127/511 [24,9 %]) oder

weiß (126/511 [24,7 %]). Die Länder mit den höchsten Anteilen an Patienten waren Peru (30,7 %), die Philippinen (24,9 %) und Südafrika (19,8 %). Die Mehrheit der Patienten (367/511 [71,8 %]) war HIV-negativ mit einseitiger oder keiner Kavitation und hatte einen Ausgangswert für Albumin von $\geq 3,4$ g/dl (363/511 [71,0 %]). Insgesamt wurden 48 HIV-positive Patienten in die Studie aufgenommen (28 Männer und 20 Frauen) (Tabelle 4-14).

Studienziele und patientenrelevante Endpunkte

In beiden RCTs waren die Sicherheit und Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierungen von Delamanid als Studienziele festgelegt. Patientenrelevante Endpunkte, die in den einzelnen Studien gemessen wurden, waren:

- Gesamtüberleben
- Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion
- Anteil der Patienten mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion
- Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf, definiert als Zeitspanne von Studienbeginn bis zur Entnahme der ersten Sputumprobe mit einer für das Wachstum von MTB negativen Mykobakterienkultur unter Verwendung des Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT)-Systems, gefolgt von weiteren negativen Sputumproben
- Behandlungsergebnis nach 30 Monaten (Behandlung erfolgreich, nicht erfolgreich)
- Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse (geheilt, Behandlung abgeschlossen, gestorben, Behandlung nicht erfolgreich, Behandlung abgebrochen), bewertet nach WHO-Kriterien (World Health Organization (WHO), 2008)
- Sicherheit und Verträglichkeit, gemessen mit der Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UEs).

Intervention und Vergleichstherapie

In **Studie 204** wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 in eine der folgenden drei Behandlungsgruppen randomisiert:

- Gruppe 1: Delamanid 100 mg 2 x täglich (lat. bis in die = BID) + optimiertes Hintergrund-Behandlungsschema (OBR)
- Gruppe 2: Delamanid 200 mg BID + OBR, oder
- Gruppe 3: Placebo + OBR.

Gemäß den Leitlinien umfasste das optimierte Hintergrund-Behandlungsschema (OBR) im Allgemeinen folgende Medikamente:

- 1) Alle verbleibenden Anti-TB-Medikamente der ersten Wahl, für die die Isolate des Patienten empfindlich waren - Pyrazinamid, Ethambutol
- 2) Ein durch Injektion verabreichtes Anti-TB-Medikament; bevorzugte Reihenfolge der Auswahl → Streptomycin > Amikacin = Kanamycin > Capreomycin
- 3) Fluorchinolone; bevorzugte Reihenfolge → Gatifloxacin oder Levofloxacin > Ofloxacin (Gatifloxacin ist aufgrund der seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkung einer Dysglykämie mit Vorsicht zu verwenden; Ciprofloxacin wird nicht empfohlen; Moxifloxacin wird zwar als eine der Optionen empfohlen, die aus dieser Klasse verwendet werden können, wurde aber in dieser Studie aufgrund seines Potenzials, eine QT/QTc-Verlängerung zu verursachen, ausgeschlossen).

Zu den weiteren Medikamenten gehörten:

- 4) Ethionamid oder Prothionamid
- 5) Cycloserin
- 6) Paraaminosalicylsäure

Insgesamt wurden 481 Patienten während der Studie mit dem Studienmedikament oder Placebo behandelt: 161 in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR, 160 in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR und 160 in der Gruppe Placebo + OBR.

Die Dauer der Exposition war gleichmäßig auf die drei Behandlungsgruppen verteilt. Insgesamt erhielten 437 von 481 (90,9 %) Patienten das Studienmedikament oder Placebo über die vollen 56 Tage der Behandlung (Tabelle 4-20).

Tabelle 4-20: Dauer der Exposition gegenüber dem Studienmedikament – Studie 242-07-204 (ITT-Population)

Dauer der Exposition^a	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161) n (%)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160) n (%)	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321) n (%)	Placebo + OBR (n = 160) n (%)	Gesamt (n = 481) n (%)
Keine Exposition	0	0	0	0	0
1 - 6 Tage	6 (3,7)	4 (2,5)	10 (3,1)	2 (1,3)	12 (2,5)
7 - 13 Tage	3 (1,9)	2 (1,3)	5 (1,6)	3 (1,9)	8 (1,7)
14 - 20 Tage	2 (1,2)	4 (2,5)	6 (1,9)	1 (0,6)	7 (1,5)
21 - 27 Tage	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (1,3)	3 (0,6)
28 - 34 Tage	3 (1,9)	2 (1,3)	5 (1,6)	2 (1,3)	7 (1,5)
35 - 41 Tage	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
42 - 48 Tage	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)	2 (1,3)	4 (0,8)
49 - 55 Tage	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,6)	2 (0,4)
≥ 56 Tage	144 (89,4)	146 (91,3)	290 (90,3)	147 (91,9)	437 (90,9)
Jedwede Exposition	161 (100,0)	160 (100,0)	321 (100,0)	160 (100,0)	481 (100,0)
BID: bis in die (2 x täglich); OBR: optimized background treatment regimen a: Dauer der Exposition gegenüber Delamanid oder dem entsprechenden Placebo (Exposition gegenüber OBR nicht eingeschlossen). Dauer der Exposition = (Datum des Behandlungsendes - Datum des Behandlungsbeginns) + 1.					

In **Studie 213** wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 in eine der folgenden beiden Behandlungsgruppen randomisiert:

- Gruppe 1: 100 mg Delamanid BID + OBR für 2 Monate, gefolgt von 200 mg Delamanid 1 x täglich (lat. quaque die = QD) + OBR für 4 Monate
- Gruppe 2: Placebo BID + OBR für 2 Monate, gefolgt von Placebo QD + OBR für 4 Monate.

In der Regel umfasste das optimierte Hintergrund-Behandlungsschema (OBR) folgende Zweitlinien-Arzneimittel:

- Amikacin
- Capreomycin
- Cycloserin
- Ethambutol
- Ethionamid

- Protionamid
- Gatifloxacin
- Levofloxacin
- Kanamycin
- Moxifloxacin
- Ofloxacin
- Aminosalicylsäure
- Pyrazinamid
- Streptomycin

Insgesamt wurden 511 Patienten während der Studie mit dem Studienmedikament oder Placebo exponiert: 341 in der Delamanid + OBR-Gruppe und 170 in der Placebo + OBR-Gruppe. Insgesamt erhielten 329 von 511 (64,4 %) Patienten das Studienmedikament oder Placebo für die vollen 189 Tage der Behandlung. Das Ausmaß der Exposition war zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich (Tabelle 4-21).

Tabelle 4-21: Dauer der Exposition gegenüber dem Studienmedikament – Studie 242-09-213 (ITT-Population)

Dauer der Exposition ^a	Delamanid + OBR (n = 341)		Placebo + OBR (n = 170)		Gesamt (n = 511)	
	n (%)	kumulativ n (%)	n (%)	kumulativ n (%)	n (%)	kumulativ n (%)
Keine Exposition	0	0	0	0	0	0
1 - 7 Tage	3 (0,9)	341 (100,0)	1 (0,6)	170 (100,0)	4 (0,8)	511 (100,0)
8 - 56 Tage	13 (3,8)	338 (99,1)	7 (4,1)	169 (99,4)	20 (3,9)	507 (99,2)
57 - 188 Tage	104 (30,5)	325 (95,3)	54 (31,8)	162 (95,3)	158 (30,9)	487 (95,3)
189 Tage	160 (46,9)	221 (64,8)	75 (44,1)	108 (63,5)	235 (46,0)	329 (64,4)
> 189 Tage	61 (17,9)	61 (17,9)	33 (19,4)	33 (19,4)	94 (18,4)	94 (18,4)
Jedwede Exposition	341 (100,0)	341 (100,0)	170 (100,0)	170 (100,0)	511 (100,0)	511 (100,0)
OBR: optimized background treatment regimen						
a: Dauer der Exposition nur mit dem Studienmedikament. Dauer der Exposition = (Enddatum der Behandlung mit dem Studienmedikament - Startdatum der Behandlung mit dem Studienmedikament) + 1.						

Studien- und Nachbeobachtungsdauer

Studie 204 begann im Mai 2008. An Tag 1 fand die Randomisierung der Studienteilnehmer in die Behandlungsgruppen statt, die Teilnehmer erhielten an diesem Tag die erste Dosis des Studienmedikaments, welches bis einschließlich Tag 56 verabreicht wurde. Die Teilnehmer wurden bis Tag 84 nachbeobachtet. Reguläres Studienende war im Juni 2010.

Studie 213 begann im September 2011. Einer 21-tägigen Vorbehandlungsphase folgte die Randomisierung an Tag 1 mit einer Behandlung über 26 Wochen. Danach schloss sich eine Behandlung nur mit OBR für 78 Wochen an. Die Teilnehmer wurden anschließend für 52 Wochen nachbeobachtet. Reguläres Studienende war im Juni 2016.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien 204 und 213 wurden in Studienzentren auf den Philippinen, in Lettland, Estland, Südkorea, Peru, China, Japan, USA, Ägypten, Litauen, Moldawien und Südafrika durchgeführt. Die Versorgungskontexte in den Studienländern unterscheiden sich zum Teil vom deutschen Versorgungskontext. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen an der Studie teilnehmenden Bevölkerungsgruppen und den Patienten in Deutschland vor, die sich auf die Studienergebnisse auswirken könnten. Die heterogene Studienpopulation spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider. Die Mehrheit der in Deutschland an MDR-TB erkrankten Patienten stammt aus dem Ausland (Robert Koch-Institut (RKI), 2020). Darüber hinaus basiert die Zusammenstellung des Behandlungsschemas auf den WHO-Richtlinien (wie in Deutschland) sowie auf lokalen Richtlinien. Auch die verwendeten Medikamente sind dieselben wie in Deutschland, und das Regime wird auf der Grundlage des Resistenzprofils des Patienten individuell zusammengestellt. Die Wahl der Medikamente kann durch andere Faktoren wie die Erfahrung des behandelnden Arztes mit einem bestimmten Medikament oder die lokale Verfügbarkeit beeinflusst werden.

Heyckendorf et al. beschreiben in ihrer Publikation die deutsche Versorgungsrealität von 30 Patienten mit einer MDR-TB, die unter anderem mit Delamanid behandelt wurden. Einer der Studienorte in dieser Publikation ist eines der größten TB-Zentren Deutschlands und gleichzeitig das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien, das sich auf die Behandlung der MDR-TB spezialisiert hat (Robert Koch-Institut (RKI), 2021, Heyckendorf et al., 2018).

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus den im vorliegenden Dossier präsentierten Studien 204 und 213 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
242-07-204	ja	ja	ja	ja	ja	Ja	niedrig
242-09-213	ja	ja	ja	ja	ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 204 entspricht den Standards einer randomisierten kontrollierten Studie. Eine Verblindung sowohl der Patienten als auch des behandelnden und auswertenden Personals war gegeben. Die doppelte Verblindung wurde während der gesamten Studiendauer durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten. Das Studienmedikament wurde so verpackt, dass jeder Patient unabhängig von der Zuordnung zur Behandlungsgruppe eine identische Anzahl von Tabletten erhielt.

Während der Studie war die Liste mit den Behandlungszuweisungen nur für einen unabhängigen Biostatistiker zugänglich. Mit Ausnahme von Notfällen, in denen die Verblindung gemäß des Studienprotokolls aufgehoben wurde, blieben die Patienten, das Personal der Prüfstelle und alle anderen Mitarbeiter der Studie hinsichtlich der Identität der Behandlungszuweisungen verblindet, bis jeder Patient die Behandlung in der Studie abgeschlossen hatte und die Datenbank geschlossen wurde.

Studie 213 entspricht ebenfalls den Standards einer randomisierten kontrollierten Studie. Eine Verblindung sowohl der Patienten als auch des behandelnden und auswertenden Personals war gegeben. Die doppelte Verblindung wurde während des gesamten Studienzeitraums durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten.

Die Ergebnisse der Analyse der Plasmaproben für die Delamanid-Konzentrationen der einzelnen Patienten wurden nicht an die Prüfstellen zurückgesandt und wurden allen Mitarbeitern, die an der Analyse und Auswertung der Studiendaten in unverblindeter Weise beteiligt waren, wie z. B. dem Datenmanagement und der Biostatistik, bis zum Abschluss der Datenbank nicht bekannt gegeben.

Generell gilt das durch die Prüfarzte individuell auswählbare optimierte Hintergrund-Behandlungsschema (OBR) bei der TB-Behandlung als möglicher Einflussfaktor auf die

Ergebnisse aus den Studien 204 und 213. Ein festes Behandlungsregime, welches zu Beginn der Studien festgelegt und für alle Patienten angewendet worden wäre, hätte die Auswirkungen von Delamanid möglicherweise genauer bewertet. Auf das Verzerrungspotenzial durch OBR hinsichtlich des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ wird unter Abschnitt 4.3.1.3.7 eingegangen.

Unter Berücksichtigung aller genannten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für Studie 204 und 213 als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion	Anteil der Patienten mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion	Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf	Sicherheit und Verträglichkeit
242-07-204	nein	ja	nein	ja	ja
242-09-213	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	Behandlungsergebnis nach 30 Monaten	Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse			
242-07-204	nein	nein			
242-09-213	ja	ja			

4.3.1.3.1 Endpunkt Gesamtüberleben – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
242-07-204	Endpunkt nicht berichtet.
242-09-213	<p>Es wurden die Anteile der Gesamtmortalität ab Randomisierung in jeder Behandlungsgruppe sowie der mit Tuberkulose assoziierten Mortalität ab Randomisierung in jeder Behandlungsgruppe ermittelt.</p> <p>Eine Verringerung der Sterblichkeit ist ein wichtiger Beleg für die Sicherheit und Wirksamkeit von Delamanid. Die Gesamtmortalität am Ende der Studie wurde als binäre Antwortvariable verwendet und zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Die getestete Nullhypothese war, dass die Sterblichkeitsrate in der Delamanid-Gruppe und in der Placebo-Gruppe gleich ist. Die Alternativhypothese war, dass die Sterberate unterschiedlich ist. Die Sterberate wurde mit dem CMH-Test verglichen. Das relative Risiko und sein 95 %-Konfidenzintervall von Delamanid versus Placebo werden dargestellt. Die gleiche Analyse wurde auch für den Anteil der Todesfälle im Zusammenhang mit TB durchgeführt. Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden um die Erlaubnis gebeten, sie zur Beurteilung des Vitalstatus während des 30-monatigen Studienzeitraums in die Nachverfolgung aufzunehmen. Der Vitalstatus dieser Patienten wurde zusammen mit dem Vitalstatus derjenigen, die die 30-monatige Studie abschlossen, in diese Analyse einbezogen.</p>
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; OS: overall survival; TB: Tuberkulose	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
242-09-213	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine Verblindung sowohl der Patienten als auch des behandelnden und auswertenden Personals war in Studie 213 gegeben. Die doppelte Verblindung wurde während des gesamten Studienzeitraums durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten.

Die Ergebnisse der Analyse der Plasmaproben für die Delamanid-Konzentrationen der einzelnen Patienten wurden nicht an die Prüfzentren zurückgesandt und wurden allen Mitarbeitern, die an der Analyse und Auswertung der Studiendaten in unverblindeter Weise beteiligt waren, wie z. B. dem Datenmanagement und der Biostatistik, bis zum Abschluss der Datenbank nicht bekannt gegeben.

Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgt. Das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes „Gesamtüberleben“ wird daher für Studie 213 als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie 242-09-213

Tabelle 4-26: Analyse des Anteils der innerhalb der 30-monatigen Nachuntersuchung erfassten Mortalität – Studie 242-09-213 (ITT-Population)

Mortalität	Delamanid + OBR (n = 341)		Placebo + OBR (n = 170)		Vergleich Delamanid vs. Placebo		
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	Relatives Risiko ^c (95 %-KI) P-Wert ^d	Risiko-Differenz ^f (95 %-KI) P-Wert ^f	Odds Ratio ^f (95 %-KI) P-Wert ^f
Gesamt-mortalität	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
TB-bedingte Mortalität ^e	341	9 (2,6)	170	3 (1,8)	1,496 (0,410; 5,453) 0,5389	0,0087 (-0,017; 0,035) 0,5113	1,509 (0,403; 5,648) 0,5389

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OBR: optimized background treatment regimen; TB: Tuberkulose
a: Anzahl der Patienten, deren Vitalstatus bei der 30-Monats-Follow-up-Visite bekannt war und die als Nenner der Prozentangaben verwendet wurde. Mit Ausnahme eines Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe hatten alle Patienten einen bestätigten Vitalstatus bei der 30-monatigen Nachbeobachtung (einschließlich der Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen).
b: Anzahl der Patienten, die innerhalb der 30-monatigen Nachbeobachtungszeit verstarben (einschließlich des Todes von Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen). Es gab einen Patienten, der mit einem unbekanntem Zusammenhang zu TB starb und dessen Tod in der Analyse als nicht TB-bedingt eingestuft wurde.
c: Relatives Risiko für Mortalität zwischen den Behandlungsgruppen und 95 %-KI, ermittelt mit Proc Freq.
d: P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, der mit der Proc Freq-Prozedur ermittelt wurde
e: Prozentsatz der TB-bedingten Todesfälle verwendete ITT-Stichprobengröße als Nenner.
f: Risiko-Differenz und Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen, P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, berechnet mit R 4.1.1. Es wird dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 gefolgt, dass beim Auftreten von Nullzellen beim Relativen Risiko und Odds Ratio den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberfläche der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren ist.

Die Raten der Gesamtmortalität waren etwa doppelt so hoch wie die der TB-bedingten Mortalität während der Studie und innerhalb der 30-monatigen Nachbeobachtung und zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Analyse der Verteilung der Zeit bis zur Gesamtmortalität zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt blieben 490 von 511 (95,9 %) Patienten während der Studie und 485 von 511 (94,9 %) Patienten während der 30-monatigen Nachbeobachtung am Leben. Wenn bei einem Patienten Daten zum Vitalstatus fehlten, wurde davon ausgegangen, dass er am Leben war. Die Analyse des Anteils der Sterblichkeit ist in

Tabelle 4-26 für die innerhalb der 30-monatigen Nachbeobachtung erhobenen Daten und in Tabelle 4-27 für die während der Studie erhobenen Daten dargestellt.

Tabelle 4-27: Analyse des Anteils der während des Studienverlaufes erfassten Mortalität – Studie 242-09-213 (ITT-Population)

Mortalität	Delamanid + OBR (n = 341)		Placebo + OBR (n = 170)		Vergleich Delamanid vs. Placebo		
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	Relatives Risiko ^c (95 %-KI) P-Wert ^d	Risiko-Differenz ^f (95 %-KI) P-Wert ^f	Odds Ratio ^f (95 %-KI) P-Wert ^f
	Gesamt mortality	341	15 (4,4)	170	6 (3,5)	1,246 (0,492; 3,155) 0,6412	0,009 (-0,027; 0,044) 0,6289
TB-assoziierte Mortalität ^e	341	8 (2,3)	170	2 (1,2)	1,994 (0,428; 9,288) 0,3689	0,012 (-0,012; 0,035) 0,3152	2,018 (0,424; 9,609) 0,3689

ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OBR: optimized background treatment regimen; TB: Tuberkulose; UE: unerwünschtes Ereignis

a: Die Anzahl der Patienten, die die Studie entweder beendeten oder vorzeitig abbrachen, wurde als Nenner für die Prozentangaben verwendet.

b: Anzahl der Patienten, die während der Studie starben (alle Todesfälle wurden aus den UE-Daten erfasst). Alle Patienten, die während der Studie starben, hatten einen bekannten Status der TB-Assoziation.

c: Relatives Risiko für Mortalität zwischen den Behandlungsgruppen und 95 %-KI, ermittelt mit Proc Freq.

d: P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, der mit der Proc Freq-Prozedur ermittelt wurde.

e: Prozentsatz der TB-bedingten Todesfälle verwendete ITT-Stichprobengröße als Nenner.

f: Risiko-Differenz und Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen, P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, berechnet mit R 4.1.1. Es wird dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 gefolgt, dass beim Auftreten von Nullzellen beim Relativen Risiko und Odds Ratio den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren ist.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da der Endpunkt „Gesamtüberleben“ in Studie 204 nicht erfasst wurde.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien 204 und 213 wurden in Studienzentren auf den Philippinen, in Lettland, Estland, Südkorea, Peru, China, Japan, USA, Ägypten, Litauen, Moldawien und Südafrika durchgeführt. Die Versorgungskontexte in den Studienländern unterscheiden sich zum Teil vom deutschen Versorgungskontext. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen an der Studie teilnehmenden Bevölkerungsgruppen und den Patienten in Deutschland vor, die sich auf die Studienergebnisse auswirken könnten. Die heterogene Studienpopulation spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider. Die Mehrheit der in Deutschland an MDR-TB erkrankten Patienten stammt aus dem Ausland (Robert Koch-Institut (RKI), 2020). Darüber hinaus basiert die Zusammenstellung des Behandlungsschemas auf den WHO-Richtlinien (wie in Deutschland) sowie auf lokalen Richtlinien. Auch die verwendeten Medikamente sind dieselben wie in Deutschland, und das Regime wird auf der Grundlage des Resistenzprofils des Patienten individuell zusammengestellt. Die Wahl der Medikamente kann durch andere Faktoren wie die Erfahrung des behandelnden Arztes mit einem bestimmten Medikament oder die lokale Verfügbarkeit beeinflusst werden.

Heyckendorf et al. beschreiben in ihrer Publikation die deutsche Versorgungsrealität von 30 Patienten mit einer MDR-TB, die unter anderem mit Delamanid behandelt wurden. Einer der Studienorte in dieser Publikation ist eines der größten TB-Zentren Deutschlands und gleichzeitig das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien, das sich auf die Behandlung der MDR-TB spezialisiert hat (Robert Koch-Institut (RKI), 2021, Heyckendorf et al., 2018).

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus den im vorliegenden Dossier präsentierten Studien 204 und 213 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Endpunkt Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion (SCC) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Endpunkt Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion (SCC)

Studie	Operationalisierung
242-07-204	<p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten, die bis zum Tag 57 der Behandlung mit dem Studienmedikament unter Verwendung des MGIT-Systems eine Sputumkultur-Konversion (SCC) erreichten, und zwar bei Patienten mit einer Sputumkultur, die zu Beginn der Behandlung positiv auf MTB war und als MDR-TB identifiziert wurde (modifizierte Intention-to-treat [MITT]-Population). Die Konversion der Sputumkultur wurde definiert als Zeitpunkt der Entnahme der ersten Sputumprobe mit MTB-negativer Mykobakterienkultur, gefolgt von mindestens einer weiteren Sputumprobe mit MTB-negativer Mykobakterienkultur mindestens 27 Tage nach der ersten negativen Probe und nicht gefolgt von einer Sputumprobe mit MTB-positiver Mykobakterienkultur zu irgendeinem Zeitpunkt während des Rests der 84-tägigen Studie.</p> <p>Eine einzelne fehlende MGIT-Kultur, die durch negative Kulturen zu beiden benachbarten Beurteilungszeitpunkten ergänzt wurde (vorausgesetzt, das Ergebnis auf Basis fester Nährmedien, das zeitlich mit der fehlenden MGIT-Kultur bei demselben geplanten Besuch übereinstimmte, war nicht positiv für MTB), bei der Berechnung von SCC als nicht-positive MGIT-Kultur bewertet (Bookending-Methode). Konsekutiv fehlende Kulturen wurden als positive Kulturergebnisse gewertet.</p> <p>Wenn eine Sputumabnahme nicht möglich war, eine Probe mit anderen Bakterien verunreinigt war oder ein Ergebnis aufgrund des Ausscheidens eines Patienten aus der Studie fehlte, wurde das vorangegangene, nicht fehlende Ergebnis für diese Variable bei einem Besuch nach der Eingangsuntersuchung fortgeschrieben. Der mit dieser Methode erzeugte Datensatz wurde als LOCF-Datensatz (engl. last observation carried forward) bezeichnet. Die Ergebnisse der Analyse auf der Grundlage dieses LOCF-Datensatzes boten eine weitere Grundlage für die Bewertung der Sensitivität der Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse gegenüber fehlenden Sputumdaten auf der Grundlage des oben genannten MITT-Datensatzes unter Anwendung des mikrobiologischen Imputationsverfahrens.</p> <p>Zusätzlich zu den Analysen auf der Grundlage der MITT-Datensätze wurden auch Analysen auf der Grundlage der tatsächlich beobachteten Daten der Patienten, die die Studie abgeschlossen hatten, durchgeführt. Dieser Datensatz von Patienten, die die Studie abschlossen, wurde als Datensatz der beobachteten Fälle (engl. observed cases = OC) bezeichnet. In der primären Wirksamkeitsanalyse zum Vergleich der SCC-Raten lieferte die auf dem OC-Datensatz basierende Subgruppenanalyse eine Bewertung der Sensitivität der Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse gegenüber fehlenden Daten bei Anwendung des mikrobiologischen Imputationsverfahrens.</p> <p>Eine weitere Subgruppenanalyse zur Bewertung der Sensitivität der Ergebnisse der primären MITT-Analyse unter Verwendung des mikrobiologischen Imputationsverfahrens basierte auf Patienten, die sich wie geplant an das Protokoll hielten und den gesamten Studienverlauf wie im Protokoll vorgesehen absolvierten (Per-Protocol (PP)- Population). Diese Untergruppe des OC-Datensatzes wurde als PP-Datensatz bezeichnet.</p>

Studie	Operationalisierung
242-07-204	<p>Morgendliche Sputumproben sollten an Tag -1, Tag 1 und an den Tagen 8, 15, 22, 29, 36, 43 und 50 während des Behandlungszeitraums für die Kultur mit dem MGIT-System und unter Verwendung von festen Nährmedien entnommen werden. Zusätzlich sollte eine morgendliche Sputumprobe an Tag 57 des Nachbehandlungszeitraums oder bei vorzeitigem Ende der Behandlung entnommen werden, um die mikrobiologischen Auswertungen des Behandlungszeitraums abzuschließen. Spot-Sputum-Proben für die Kultur mit dem MGIT-System und unter Verwendung von festen Nährmedien sollten, wann immer möglich, vor der morgendlichen Mahlzeit an den Tagen 63, 70, 77 und 84 während des Nachbehandlungszeitraums entnommen werden. Wenn ein Patient nicht in der Lage war, spontan eine Sputumprobe abzuhusten, sollte versucht werden, die Sputumproduktion durch Aerosol-Inhalation zu induzieren. Die Studienzentren wendeten ihr lokales Verfahren zur Sputuminduktion an. Eine Sputumprobe wurde als unerreichbar definiert, wenn nach einem Versuch der Sputuminduktion kein Sputum gewonnen werden konnte. Mykobakterien-Kulturen wurden durch Wachstum und kolonialmorphologische Merkmale sowie durch eine kommerzielle Identifizierungsmethode einschließlich Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Hybridisierungssystemen (z. B. Accuprobe®), DNA-Amplifikationsmethoden (z. B. Innolipa®, HAIN®) oder durch eine andere standardisierte Methode, die zuvor vereinbart wurde, identifiziert.</p> <p>Ein fehlendes MGIT-Kulturergebnis an Tag 84 bei den Patienten, die die Studie abschlossen, erforderte einen anderen Ansatz als oben beschrieben, da es sich um die letzte Sputumkultur handelte, die gewonnen wurde und daher nicht "nachgetragen" werden konnte. Daher wurde ein fehlendes MGIT-Kulturergebnis bei der letzten Sputumsammlung (Tag 84) nur dann als negatives Ergebnis gewertet, wenn das fehlende MGIT-Kulturergebnis unter Verwendung entsprechender fester Nährmedien als nicht-positiv bewertet wurde und mindestens drei negative MGIT-Kulturergebnisse an den Tagen 63, 70 und 77 vorlagen. Dieser Ansatz steht im Einklang mit der Leitlinie der EMA/CHMP, wonach der SCC auf drei aufeinanderfolgenden negativen Kulturen beruhen sollte (European Medicines Agency (EMA), 2017).</p> <p>Alle mikrobiologischen Tests wurden in Übereinstimmung mit den Richtlinien des Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) für die Sputumaufbereitung, Abstrichmikroskopie, Kulturtechniken, Medikamenten-Empfindlichkeitstest und Identifizierung von Mykobakterien sowie gegebenenfalls mit den WHO-Richtlinien für Zweitlinien-Medikamenten-Empfindlichkeitstests durchgeführt.</p>
242-09-213	<p>Es wurde der Anteil der Patienten mit SCC nach 2 und 6 Monaten unter Verwendung von MGIT erfasst.</p> <p>Die Konversion der Sputumkulturen während der 6-monatigen Intensivbehandlungsphase wurde definiert als die Beobachtung einer Sputumprobe, die negativ für das Wachstum von MTB unter Verwendung des MGIT-Kultursystems war, gefolgt von mindestens einer bestätigenden negativen Sputumkultur mindestens 25 Tage nach der ersten negativen und nicht gefolgt von einem bestätigten positiven Befund. Ein bestätigter positiver Befund wurde als 2 beobachtete positive Ergebnisse definiert, wobei unbestimmte, fehlende oder kontaminierte Ergebnisse nicht berücksichtigt wurden. Alle Sputumkulturergebnisse zwischen der ersten negativen und der bestätigenden negativen Kultur 25 Tage nach der ersten müssen als MTB-negativ dokumentiert worden sein (d. h. nicht als positiv, fehlend oder kontaminiert dokumentiert; bis zum Erreichen von SCC wurden alle fehlenden Kulturdaten, einschließlich kontaminierter Kulturen, als positives Kulturergebnis imputiert).</p> <p>Die modifizierte Intent-to-treat (MITT)-Population umfasste die randomisierten Patienten, die beide der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Positive Sputumkultur für MTB unter Verwendung von MGIT aus den Sputumproben, die an Tag -1, an Tag 1 oder an beiden Tagen gesammelt wurden. 2) Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin aus den Sputumproben, die entweder an Tag -1 oder an Tag 1 entnommen wurden (Hinweis: Die Resistenz gegen Isoniazid und die Resistenz gegen Rifampicin mussten vom selben Tag stammen).

Studie	Operationalisierung
242-09-213	<p>Die Per-Protocol (PP)-Population umfasste die randomisierten Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die alle klinisch relevanten Einschlusskriterien (insbesondere ausreichender Nachweis der Studienindikation, d. h. Sputumkultur-positiv, pulmonale MDR-TB) und keines der Ausschlusskriterien erfüllten. 2. Patienten ohne größere Protokollabweichungen während der 30-monatigen Studie. 3. Patienten, die das 6-monatige Behandlungsschema abgeschlossen hatten und bei denen ausreichend Sputumproben zur Bestimmung des SCC-Status entnommen wurden. <p>Bei der Analyse der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei kontinuierlichen skalierten Messungen (z. B. Zeit bis zum Nachweis einer Positivität bei MGIT) wurde die MITT-Population mit der LOCF-Methode als primäre Methode zur Behandlung fehlender Daten analysiert.</p> <p>Desweiteren wurde die Bookending-Analyse verwendet. Hierbei wurde SCC als eine Sputumprobe eines Patienten definiert, die unter Verwendung des MGIT-Kultursystems ein negatives MTB-Wachstum aufwies, gefolgt von mindestens einer bestätigenden negativen Sputumkultur mindestens 27 Tage (statt 25 Tage wie in der Primäranalyse) nach dem ersten negativen Sputum und nicht gefolgt von Sputumkulturen, die zu irgendeinem Zeitpunkt bis Monat 7 im MGIT-System ein positives Wachstum aufwiesen. Ein weiterer Unterschied zur Primäranalyse bestand darin, dass in der Bookending-Analyse jeder positive Kulturzeitpunkt eine vorherige SCC annullierte.</p> <p>Eine Sputumprobe wurde von den Mitarbeitern vor Ort für die Kultur mit dem MGIT-System und mit festen Nährmedien bei Besuch 2 (Baseline, Tag -1) und Besuch 3 (Tag 1) entnommen. Danach wurden bei jedem Besuch 2 Sputumproben entnommen, einschließlich wöchentlich in den ersten 12 Wochen (Besuch 4 bis 15) und danach alle 2 Wochen bei Besuch 16 bis 22 (Wochen 14, 16, 18, 20, 22, 24 und 26). Monatliche Sputumsammlungen (2 Proben bei jedem Besuch) wurden während des Fortsetzungsbehandlungszeitraums von Besuch 23 bis 32a (Monat 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 18/vorzeitigem Ende der Behandlung, 21a, und/oder 24a/vorzeitigem Ende der Behandlung) durchgeführt. Während des Nachbeobachtungszeitraums bei den Besuchen 31b, 32b, 33 und 34 (Monate 19 bis 30) wurden vierteljährlich 2 Proben bei jedem Besuch entnommen. Bei allen Besuchen, die doppelte Sputumproben erforderten, wurde die erste Probe vom Patienten direkt nach dem Aufwachen und vorzugsweise vor der morgendlichen Mahlzeit entnommen (oder, wenn der Patient im Krankenhaus war, wurden beide Proben vom Personal vor Ort entnommen). Die zweite Probe wurde vom Untersucher während der Durchführung des Besuchs entnommen.</p>

Studie	Operationalisierung
242-09-213	<p>Wenn ein Patient nicht in der Lage war, während der Entnahme vor Ort spontan eine Sputumprobe abzuhusten, wurde versucht, die Sputumproduktion durch Aerosol-Inhalation zu induzieren. Die Versuchsstandorte wendeten ihr lokales Verfahren zur Sputuminduktion an. Die Patienten sollten, falls erforderlich, zurückkehren, um innerhalb der nächsten 48 Stunden zweimal zu versuchen, eine Probe zu produzieren. Eine Sputumprobe wurde als unerreichbar definiert, wenn innerhalb dieser 48 Stunden nach einem Versuch der Sputuminduktion kein Sputum gewonnen werden konnte. Mykobakterienkulturen wurden anhand von Wachstums- und kolonialmorphologischen Merkmalen und einer kommerziellen Identifizierungsmethode identifiziert, einschließlich Antigen-Nachweiskits (Capilia TB, BD MGIT TBc Identification Test), DNA-Amplifikationsmethoden (z. B. Innolipa®, HAIN®), DNA-Hybridisierungssystemen (z. B. Accuprobe®) oder durch eine andere standardisierte und vorab vereinbarte Methode.</p> <p>Alle mikrobiologischen Tests wurden in Übereinstimmung mit den Richtlinien des Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) für Sputumaufbereitung, Abstrichmikroskopie, Kulturtechniken, Medikamenten-Empfindlichkeitstest und Identifizierung von Mykobakterien sowie gegebenenfalls mit den WHO-Richtlinien für Zweitlinien-Medikamenten-Empfindlichkeitstests durchgeführt.</p>
<p>BID: bis in die (2 x täglich); CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute; DNA: Desoxyribonukleinsäure; LOCF: last observation carried forward; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MITT: modified intention to treat; OBR: optimized background treatment regimen; MTB: Mycobacterium tuberculosis; MTB-TB: Multidrug-resistant tuberculosis; OC: observed cases; PP: per protocol; SCC: sputum culture conversion</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
242-07-204	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig
242-09-213	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine Verblindung sowohl der Patienten als auch des behandelnden und auswertenden Personals war in den Studien 204 und 213 gegeben. Die doppelte Verblindung wurde während des

gesamten Studienzeitraums durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten.

Die Ergebnisse der Analyse der Plasmaproben für die Delamanid-Konzentrationen der einzelnen Patienten wurden nicht an die Prüfbüros zurückgesandt und wurden allen Mitarbeitern, die an der Analyse und Auswertung der Studiendaten in unverblindeter Weise beteiligt waren, wie z. B. dem Datenmanagement und der Biostatistik, bis zum Abschluss der Datenbank nicht bekannt gegeben.

Angelehnt an die Definition der WHO, wird Heilung bei Patienten mit multiresistenter Tuberkulose aus der Sputumkultur abgeleitet (World Health Organization (WHO), 2020a, World Health Organization (WHO), 2008). Die Konversion der Sputumkultur stellt als Grundlage für die Bestimmung des Heilungserfolges der Behandlung einen objektiv messbaren Surrogatparameter dar, sofern die Erhebung der Sputumkultur methodisch adäquat erfolgt ist (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019). Dies trifft auf die vorliegenden RCTs zu. Sputumproben wurden im Labor mithilfe standardisierter Methodik analysiert und die Ergebnisse ausgegeben. Die Analytiker im Labor kannten die Identität der Patienten nicht.

Dennoch gab es Faktoren, die die Studienergebnisse beeinflusst haben könnten, wie nachfolgend beschrieben wird.

Studie 204

Trotz intensiver Bemühungen, die maximale Compliance der Patienten mit dem Studienprotokoll sicherzustellen, einschließlich des Krankenhausaufenthalts in den ersten 57 Tagen, traten Unregelmäßigkeiten bei den Daten auf, wie z. B. Abweichungen vom Protokoll, Nichteinhaltung der Compliance, Rückzug von Patienten aus der Studie, fehlende Werte und Verlust der Nachbeobachtung, was sich auf die vorgeschlagenen Analysen auswirkte.

Fehlende Sputumkultur-Ergebnisse in der Studie waren die Folge mehrerer Faktoren, darunter am häufigsten die Kontamination von Sputumproben mit Pilz- und Bakterienüberwucherungen und seltener die Unfähigkeit eines Patienten, Sputum zu produzieren, trotz Versuchen der Sputuminduktion mit Aerosolinhalation, eine bestimmte geplante Sputumabnahme, die vom Standortpersonal als Verwaltungsfehler nicht durchgeführt wurde, oder aus nicht spezifizierten oder "unbekannten" Gründen. Den Prinzipien einer ITT-Analyse folgend, wurden die fehlenden Sputumkulturergebnisse in der primären Wirksamkeitsanalyse mithilfe der in Tabelle 4-28 beschriebenen Methoden imputiert.

Studie 213

Die LOCF- und Bookending-Methode zur Imputation von fehlenden Sputumkulturergebnissen wurden in Studie 213 ebenfalls angewendet.

In der Leitlinie der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency (EMA), 2010) werden verschiedene Methoden für den Umgang mit fehlenden Daten in klinischen Studien beschrieben. Keine Methode kann als die beste bezeichnet werden, Stärken und

Schwächen der einzelnen Methoden hängen von den Merkmalen der Studien ab. Es gibt jedoch klinische Gründe für die Annahme, dass ein wirksameres Behandlungsschema in der Behandlung von MRD-TB häufiger und früher zu fehlenden und kontaminierten Kulturen führt als ein weniger wirksames Behandlungsschema. Die drei hier beschriebenen Imputationsmethoden zeigen einen konsistenten Vorteil für die Hinzufügung von Delamanid zu OBR mit einer kürzeren Zeit bis zur Sputumkultur-Konversion. Eine einzelne Imputation eines positiven Kulturergebnisses für alle fehlenden Kulturdaten ergibt die niedrigste Schätzung des Effekts und unterschätzt damit wahrscheinlich die Wirksamkeit von Delamanid.

Aufgrund der Anwendung verschiedener standardisierter Methoden zur Imputation fehlender (Sputumkultur-) Ergebnisse wird das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes „Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion“ für die Studien 204 und 213 insgesamt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie 242-07-204

Die Analysen des Anteils der Patienten, die an Tag 57 unter Verwendung des MGIT-Systems eine Konversion der Sputumkultur (SCC) erreichten, werden für die MITT-Population in Tabelle 4-30 dargestellt.

Statistisch signifikant höhere Anteile von Patienten, die mit Delamanid BID + OBR behandelt wurden, erreichten bis Tag 57 unter Verwendung des MGIT-Systems eine SCC als Patienten, die mit Placebo + OBR behandelt wurden. Der Anteil der Patienten, die eine SCC in den Gruppen Delamanid 100 mg BID + OBR und 200 mg BID + OBR erreichten, betrug 45,4 % ($p = 0,0083$) bzw. 41,9 % ($p = 0,0393$) im Vergleich zu Placebo + OBR mit 29,6 % (Tabelle 4-30). 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 [$p = 0,0155$] und 44,2 % für die Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR [$p = 0,0311$] im Vergleich zu 28,7 % für Placebo + OBR). Bei Patienten ohne Kavitation waren die Stichprobengrößen klein und obwohl statistisch nicht signifikant, wurden positive Tendenzen der Effektgrößen zugunsten von Delamanid beobachtet. Unter Verwendung des MGIT-Systems erreichte ein größerer Anteil der Patienten in der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe eine SCC als in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe; der Anteil der Patienten, die eine SCC erreichten, war in beiden Delamanid BID + OBR-Gruppen im Vergleich zu Placebo + OBR größer.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-30: Anteil der Patienten, die an Tag 57 unter Verwendung des MGIT-Systems eine Konversion der Sputumkultur erreichten – Studie 242-07-204 (MITT-Population)

Kavitation Baseline	Delamanid		Placebo + OBR (N = 125) n (%)	Behandlungsvergleich ^a	Relatives Risiko Mittelwert (95%-KI) P-Wert ^b	Risiko-Differenz ^c (95 %-KI) P-Wert ^c	Odds Ratio ^c (95 %-KI) P-Wert ^c
	100 mg BID + OBR (N = 141) n (%)	200 mg BID + OBR (N = 136) n (%)					
Ohne	n = 41 8 (43,9)	n = 41 15 (36,6)	n = 38 12 (31,6)	Delamanid 100 mg BID vs PLC	1,390 (0,777; 2,488) 0,2625	-0,121 (-0,312; 0,071) 0,2161	0,525 (0,187; 1,474) 0,2207
				Delamanid 200 mg BID vs PLC	1,159 (0,625; 2,148) 0,6414	0,050 (-0,159; 0,259) 0,6383	1,25 (0,491; 3,180) 0,6414
Vorhanden	n = 100 46 (46,0)	n = 95 42 (44,2)	n = 87 25 (28,7)	Delamanid 100 mg BID vs PLC	1,601 (1,080; 2,372) 0,0155	0,173 (0,036; 0,309) 0,0131	2,113 (1,150; 3,882) 0,0155
				Delamanid 200 mg BID vs PLC	1,539 (1,031; 2,297) 0,0311	0,155 (0,017; 0,293) 0,0278	1,965 (1,061; 3,639) 0,0311

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kavitation Baseline	Delamanid		Placebo + OBR (N = 125) n (%)	Behandlungsvergleich ^a	Relatives Risiko Mittelwert (95%-KI) P-Wert ^b	Risiko-Differenz ^c (95 %-KI) P-Wert ^c	Odds Ratio ^c (95 %-KI) P-Wert ^c
	100 mg BID + OBR (N = 141) n (%)	200 mg BID + OBR (N = 136) n (%)					
Gesamt	N = 141	N = 136	N = 125	Delamanid 100 mg BID vs PLC	1,534 (1,107; 2,124)	0,158 (0,043; 0,273)	1,977 (1,190; 3,283)
	64 (45,4)	57 (41,9)	37 (29,6)	Delamanid 200 mg BID vs PLC	0,0083 1,416 (1,012; 1,980) 0,0393	0,0070 0,123 (0,008; 0,238) 0,0363	0,0082 1,716 (1,027; 2,867) 0,0388

BID: bis in die (2 x täglich); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MITT: modified intention to treat; OBR: optimized background treatment regimen; PLC: Placebo

a: CMH-Test stratifiziert nach Randomisierungsschichten (Kavitation). Die Behandlungsvergleichsgruppen enthalten OBR für alle Gruppen.

b: P-Werte basierend auf dem Vergleich der Proportionen zwischen den Gruppen.

c: Risiko-Differenz und Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen, P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, berechnet mit R 4.1.1. Es wird dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 gefolgt, dass beim Auftreten von Nullzellen beim Relativen Risiko und Odds Ratio den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren ist.

Ein geringfügig kleinerer Anteil der gesamten ITT-Placebo-Patienten wurde in die MITT-Population für das MGIT-System im Vergleich zu den Delamanid-Gruppen eingeschlossen; 78 % der Placebo + OBR-Patienten in der ITT-Population wurden in die MITT-Population für das MGIT-System eingeschlossen, verglichen mit 88 % der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe und 85 % der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,0618$).

Eine wichtige sekundäre Wirksamkeitsanalyse war der Anteil der Patienten, die eine SCC basierend auf Kulturergebnissen unter Verwendung fester Nährmedien erreichten. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Ergebnisse dieser sekundären Wirksamkeitsanalyse, die die primäre Wirksamkeitsanalyse unterstützt, mit in diesem Abschnitt dargestellt. Unter Verwendung von festen Nährmedien erreichte ein statistisch signifikant höherer Anteil der mit Delaminid + OBR behandelten Patienten eine SCC als die mit Placebo + OBR behandelten Patienten, unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen einer Kavitation (Tabelle 4-31). Der Anteil der Patienten, die eine SCC in den Gruppen Delaminid 100 mg BID + OBR und 200 mg BID + OBR erreichten, betrug 53,8 % ($p = 0,0021$) bzw. 65,2 % ($p < 0,0001$) im Vergleich zu Placebo + OBR mit 33,6 %. Bei Patienten mit Kavitation lag der Anteil der Patienten, die eine SCC in den Gruppen Delamanid 100 mg BID + OBR bzw. 200 mg BID + OBR erreichten, bei 51,8 % ($p = 0,0259$) bzw. 63,9 % ($p = 0,0002$) im Vergleich zu Placebo + OBR mit 34,6 %. Bei Patienten ohne Kavitation betrug der Anteil der Patienten, die eine SCC in den Gruppen Delamanid 100 mg BID + OBR bzw. 200 mg BID + OBR erreichten, 58,8 % ($p = 0,0257$) und 68,8 % ($p < 0,0029$) im Vergleich zu Placebo + OBR mit 31,3 %. Es wurde ein statistisch signifikantes Ansprechen auf die jeweilige verabreichte Dosis über die 3 Behandlungsgruppen hinweg beobachtet ($p < 0,0001$).

Tabelle 4-31: Anteil der Patienten, die an Tag 57 unter Verwendung fester Nährmedien eine Konversion der Sputumkultur erreichten – Studie 242-07-204 (MITT-Population)

Kavitation Baseline	Delamanid		Placebo + OBR (N = 125) n (%)	Behandlungsvergleich ^a	Relatives Risiko Mittelwert (95%-KI) P-Wert ^b	Risiko- Differenz ^c (95 %-KI) P-Wert ^c	Odds Ratio ^c (95 %-KI) P-Wert ^c
	100 mg BID + OBR (N = 141) n (%)	200 mg BID + OBR (N = 136) n (%)					
Ohne	n = 34 20 (58,8)	n = 32 22 (68,8)	n = 32 10 (31,3)	Delamanid 100 mg BID vs PLC	1,882 (1,048; 3,382) 0,0257	0,276 (0,045; 0,506) 0,0191	3,143 (1,142; 8,651) 0,0257
				Delamanid 200 mg BID vs PLC	2,200 (1,251; 3,869) 0,0029	0,375 (0,148; 0,602) 0,0012	4,84 (1,682; 13,930) 0,0029
Vorhanden	n = 85 44 (51,8)	n = 83 53 (63,9)	n = 81 28 (34,6)	Delamanid 100 mg BID vs PLC	1,497 (1,041; 2,153) 0,0259	0,172 (0,024; 0,320) 0,0231	2,031 (1,087; 3,795) 0,0259
				Delamanid 200 mg BID vs PLC	1,847 (1,314; 2,597) 0,0002	0,293 (0,147; 0,439) 0,0001	3,344 (1,762; 6,345) 0,0002

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kavitation Baseline	Delamanid		Placebo + OBR (N = 125) n (%)	Behandlungsvergleich ^a	Relatives Risiko Mittelwert (95%-KI) P-Wert ^b	Risiko- Differenz ^c (95 %-KI) P-Wert ^c	Odds Ratio ^c (95 %-KI) P-Wert ^c
	100 mg BID + OBR (N = 141) n (%)	200 mg BID + OBR (N = 136) n (%)					
Gesamt	N = 119 64 (53,8)	N = 115 75 (65,2)	N = 113 38 (33,6)	Delamanid 100 mg BID vs PLC	1,599 (1,175; 2.177) 0,0021	0,202 (0,077; 0,326) 0,0016	2,297 (1,350; 3,907) 0,0020
				Delamanid 200 mg BID vs PLC	1,939 (1,449; 2,595) < 0,0001	0,316 (0,193; 0,439) < 0,0001	3,701 (2,141; 6.397) < 0,0001

BID: bis in die (2 x täglich); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MITT: modified intention to treat; OBR: optimized background treatment regimen; PLC: Placebo

a: CMH-Test stratifiziert nach Randomisierungsschichten (Kavitation). Die Behandlungsvergleichsgruppen enthalten OBR für alle Gruppen.

b: P-Werte basierend auf dem Vergleich der Proportionen zwischen den Gruppen.

c: Risiko-Differenz und Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen, P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, berechnet mit R 4.1.1. Es wird dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 gefolgt, dass beim Auftreten von Nullzellen beim Relativen Risiko und Odds Ratio den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren ist.

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 100 mg BID + OBR und 200 mg BID + OBR im Vergleich zur Placebo + OBR-Gruppe durchweg höher war.

Studie 242-09-213

Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion“ waren die Ergebnisse konsistent mit den Trends, die für den Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4) beobachtet wurden. In den meisten Analysen wurde eine numerische Überlegenheit für die Delamanid + OBR-Gruppen beobachtet, eine statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht.

Nach 2 Monaten wurde in den Delamanid + OBR-Gruppen eine numerische Überlegenheit im Anteil der Patienten beobachtet, die nach 2 Monaten eine Sputumkultur-Konversion insgesamt und nach Risikokategorie in der MITT- (Tabelle 4-32), MITT-LOCF- (Tabelle 4-33), PP-, MITT-Bookending- oder ITT-Population erreichten, obwohl keine statistische Signifikanz erreicht wurde.

Die Analyse des Anteils der Patienten, die eine MGIT-Sputumkultur-Konversion für die MITT-Stichprobe nach 2 Monaten erreichten, ist in Tabelle 4-32 nach Risikokategorie dargestellt.

Tabelle 4-32: Analyse des Anteils der Patienten, die nach 2 Monaten eine Konversion der MGIT-Sputumkultur erreichten, nach Risikokategorie – Studie 242-09-213 (MITT-Population)

Risiko-Stratifizierung ^a	Delamanid + OBR (N = 226)		Placebo + OBR (N = 101)		Gesamt (N = 327)		Vergleich Delamanid vs. Placebo		
	N ^b	n ^c (%)	N ^b	n ^c (%)	N ^b	n ^c (%)	Relatives Risiko ^d (95 %-KI) P-Wert ^e	Risiko-Differenz ^f (95 %-KI) P-Wert ^f	Odds Ratio ^f (95 %-KI) P-Wert ^f
Hohes Risiko	58	25 (43,1)	25	10 (40,0)	83	35 (42,2)	1,078 (0,613; 1,894) 0,7940	0,0310 (-0,199; 0,262) 0,7918	1,136 (0,438; 2,950) 0,794
Niedriges Risiko	168	107 (63,7)	76	44 (57,9)	244	151 (61,9)	1,100 (0,880; 1,375) 0,3890	0,058 (-0,075; 0,191) 0,392	1,276 (0,734; 2,219) 0,389
Gesamt	226	132 (58,4)	101	54 (53,5)	327	186 (56,9)	1,096 (0,889; 1,352) 0,3818	0,0494 (-0,067; 0,166) 0,4061	1,222 (0,762; 1,960) 0,4052

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MITT: modified intention to treat; OBR: optimized background treatment regimen; SCC: sputum culture conversion

a: Hohes Risiko: Zu Studienbeginn HIV-positiv oder beidseitige Lungenkavitation. Niedriges Risiko: Zu Studienbeginn HIV-negativ und keine/unilaterale Lungenkavitation.

b: Anzahl der Patienten, die in die MITT-Stichprobe aufgenommen wurden.

c: Anzahl der Patienten, die nach 2 Monaten eine SCC erreichten, unter Verwendung der MGIT-Kulturergebnisse bis zu 3 Monaten.

d: Verhältnis der Wahrscheinlichkeit einer SCC nach 2 Monaten in der DLM+OBR-Gruppe zur Wahrscheinlichkeit in der PLC + OBR-Gruppe, erstellt mit der SAS Proc Freq-Prozedur.

e: Behandlungsvergleich unter Verwendung des allgemeinen CMH-Assoziationstests. Der Test an allen Patienten wurde nach Risikokategorie stratifiziert.

f: Risiko-Differenz und Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen, P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, berechnet mit R 4.1.1. Es wird dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 gefolgt, dass beim Auftreten von Nullzellen beim Relativen Risiko und Odds Ratio den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren ist.

Die Analyse des Anteils der Patienten, die nach 2 Monaten eine Konversion der MGIT-Sputumkultur erreichten, ist für die MITT-LOCF-Population nach Risikokategorie in Tabelle 4-33 dargestellt.

Tabelle 4-33: Analyse des Anteils der Patienten, die nach 2 Monaten eine Konversion der MGIT-Sputumkultur erreichten, nach Risikokategorie – Studie 242-09-213 (MITT-Population, LOCF)

Risiko-Stratifizierung ^a	Delamanid + OBR (N = 226)		Placebo + OBR (N = 101)		Gesamt (N = 327)		Vergleich Delamanid vs. Placebo		
	N ^b	n ^c (%)	N ^b	n ^c (%)	N ^b	n ^c (%)	Relatives Risiko ^d (95 %-KI) P-Wert ^e	Risiko-Differenz ^f (95 %-KI) P-Wert ^f	Odds Ratio ^f (95 %-KI) P-Wert ^f
Hohes Risiko	58	28 (48,3)	25	12 (48,0)	83	40 (48,2)	1,006 (0,618; 1,637) 0,9817	0,003 (-0,232; 0,237) 0,9816	1,011 (0,396; 2,585) 0,9817
Niedriges Risiko	168	108 (64,3)	76	45 (59,2)	244	153 (62,7)	1,086 (0,873; 1,350) 0,4487	0,051 (-0,081; 0,183) 0,4515	1,24 (0,711; 2,162) 0,4487
Gesamt	226	136 (60,2)	101	57 (56,4)	327	193 (59,0)	1,069 (0,875; 1,305) 0,5082	0,037 (-0,078; 0,153) 0,5268	1,166 (0,725; 1,876) 0,5257

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MITT: modified intention to treat; OBR: optimized background treatment regimen; SCC: sputum culture conversion

a: Hohes Risiko: Zu Studienbeginn HIV-positiv oder beidseitige Lungenkavitation. Niedriges Risiko: Zu Studienbeginn HIV-negativ und keine/unilaterale Lungenkavitation.

b: Anzahl der Patienten, die in die MITT-Stichprobe aufgenommen wurden.

c: Anzahl der Patienten, die nach 2 Monaten eine SCC erreichten, unter Verwendung der MGIT-Kulturergebnisse bis zu 3 Monaten.

d: Verhältnis der Wahrscheinlichkeit einer SCC nach 2 Monaten in der DLM+OBR-Gruppe zur Wahrscheinlichkeit in der PLC + OBR-Gruppe, erstellt mit der SAS Proc Freq-Prozedur.

e: Behandlungsvergleich unter Verwendung des allgemeinen CMH-Assoziationstests. Der Test an allen Patienten wurde nach Risikokategorie stratifiziert.

f: Risiko-Differenz und Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen, P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, berechnet mit R 4.1.1. Es wird dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 gefolgt, dass beim Auftreten von Nullzellen beim Relativen Risiko und Odds Ratio den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren ist.

Obwohl eine numerische Überlegenheit in den Delamanid + OBR-Gruppen beobachtet wurde, gab es zwischen den Behandlungsgruppen insgesamt und nach Risikokategorie keinen signifikanten Unterschied im Anteil der Patienten, die nach 6 Monaten eine SCC in den MITT- (Tabelle 4-34), MITT-LOCF- (Tabelle 4-35), PP-, MITT-Bookending- oder ITT-Population erreichten. Die Analyse des Anteils der Patienten, die eine MGIT-Sputumkultur-Konversion nach 6 Monaten erreichten, ist für die MITT-Population nach Risikokategorie in Tabelle 4-34 dargestellt.

Tabelle 4-34: Analyse des Anteils der Patienten, die nach 6 Monaten eine Konversion der MGIT-Sputumkultur erreichten, nach Risikokategorie – Studie 242-09-213 (MITT-Population)

Risiko-Stratifizierung ^a	Delamanid + OBR (N = 226)		Placebo + OBR (N = 101)		Gesamt (N = 327)		Vergleich Delamanid vs. Placebo		
	N ^b	n ^c (%)	N ^b	n ^c (%)	N ^b	n ^c (%)	Relatives Risiko ^d (95 %-KI) P-Wert ^e	Risiko-Differenz ^f (95 %-KI) P-Wert ^f	Odds Ratio ^f (95 %-KI) P-Wert ^f
Hohes Risiko	58	50 (86,2)	25	22 (88,0)	83	72 (86,7)	0,980 (0,820; 1,170) 0,8261	0,018 (-0,173; 0,137) 0,8209	1,252 (0,568; 2,763) 0,5776
Niedriges Risiko	168	148 (88,1)	76	65 (85,5)	244	213 (87,3)	1,030 (0,925; 1,147) 0,5776	0,026 (-0,067; 0,119) 0,5884	1,252 (0,568; 2,763) 0,5774
Gesamt	226	198 (87,6)	101	87 (86,1)	327	285 (87,2)	1,017 (0,927; 1,115) 0,7131	0,015 (-0,065; 0,095) 0,7181	1,138 (0,571; 2,267) 0,7136

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MITT: modified intention to treat; OBR: optimized background treatment regimen; SCC: sputum culture conversion

a: Hohes Risiko: Zu Studienbeginn HIV-positiv oder beidseitige Lungenkavitation. Niedriges Risiko: Zu Studienbeginn HIV-negativ und keine/unilaterale Lungenkavitation.

b: Anzahl der Patienten, die in die MITT-Stichprobe aufgenommen wurden.

c: Anzahl der Patienten, die nach 6 Monaten eine SCC erreichten, unter Verwendung der MGIT-Kulturergebnisse bis zu 7 Monaten.

d: Verhältnis der Wahrscheinlichkeit einer SCC nach 6 Monaten in der DLM+OBR-Gruppe zur Wahrscheinlichkeit in der PLC + OBR-Gruppe, erstellt mit der SAS Proc Freq-Prozedur.

e: Behandlungsvergleich unter Verwendung des allgemeinen CMH-Assoziationstests. Der Test an allen Patienten wurde nach Risikokategorie stratifiziert.

f: Risiko-Differenz und Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen, P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, berechnet mit R 4.1.1. Es wird dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 gefolgt, dass beim Auftreten von Nullzellen beim Relativen Risiko und Odds Ratio den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren ist.

Unter Verwendung von LOCF für die MITT-Population gab es, obwohl numerisch überlegen, keinen signifikanten Unterschied im Anteil der SCC, der für die Delamanid + OBR-Gruppe gegenüber der Placebo + OBR-Gruppe nach 6 Monaten beobachtet wurde. Die Analyse des Anteils der Patienten, die eine MGIT-SCC nach Risikokategorie für die MITT-LOCF-Population nach 6 Monaten erreichten, ist in Tabelle 4-35 dargestellt.

Tabelle 4-35: Analyse des Anteils der Patienten, die nach 6 Monaten eine Konversion der MGIT-Sputumkultur erreichten, nach Risikokategorie – Studie 242-09-213 (MITT-Population, LOCF)

Risiko-Stratifizierung ^a	Delamanid + OBR (N = 226)		Placebo + OBR (N = 101)		Gesamt (N = 327)		Vergleich Delamanid vs. Placebo		
	N ^b	n ^c (%)	N ^b	n ^c (%)	N ^b	n ^c (%)	Relatives Risiko ^d (95 %-KI) P-Wert ^e	Risiko-Differenz ^f (95 %-KI) P-Wert ^f	Odds Ratio ^f (95 %-KI) P-Wert ^f
Hohes Risiko	58	50 (86,2)	25	21 (84,0)	83	71 (85,5)	1,026 (0,841; 1,253) 0,7943	0,022 (-0,147; 0,191) 0,7979	1,190 (0,323; 4,386) 0,7943
Niedriges Risiko	168	149 (88,7)	76	65 (85,5)	244	214 (87,7)	1,037 (0,932; 1,154) 0,4867	0,0257 (-0,067; 0,119) 0,5884	1,327 (0,598; 2,947) 0,4867
Gesamt	226	199 (88,1)	101	86 (85,1)	327	285 (87,2)	1,034 (0,941; 1,137) 0,4664	0,029 (-0,052; 0,110) 0,4834	1,286 (0,651; 2,537) 0,4689

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MITT: modified intention to treat; OBR: optimized background treatment regimen; SCC: sputum culture conversion

a: Hohes Risiko: Zu Studienbeginn HIV-positiv oder beidseitige Lungenkavitation. Niedriges Risiko: Zu Studienbeginn HIV-negativ und keine/unilaterale Lungenkavitation.

b: Anzahl der Patienten, die in die MITT (MGIT)-Stichprobe aufgenommen wurden.

c: Anzahl der Patienten, die nach 6 Monaten eine SCC erreichten, unter Verwendung der MGIT-Kulturergebnisse bis zu 7 Monaten.

d: Verhältnis der Wahrscheinlichkeit einer SCC nach 6 Monaten in der DLM+OBR-Gruppe zur Wahrscheinlichkeit in der PLC + OBR-Gruppe, erstellt mit der SAS Proc Freq-Prozedur.

e: Behandlungsvergleich unter Verwendung des allgemeinen CMH-Assoziationstests. Der Test an allen Patienten wurde nach Risikokategorie stratifiziert.

f: Risiko-Differenz und Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen, P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, berechnet mit R 4.1.1. Es wird dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 gefolgt, dass beim Auftreten von Nullzellen beim Relativen Risiko und Odds Ratio den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren ist.

Nach 2 und nach 6 Monaten gab es insgesamt und nach Risikokategorie in den MITT-, MITT-LOCF-, MITT-PP- und MITT-ITT-Populationen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Anteil der Patienten, die eine SCC unter Verwendung von festen Nährmedien erreichten, obwohl in einigen der Analysen eine numerische Überlegenheit der Delamanid + OBR-Gruppen beobachtet wurde.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Durch die Unterschiedlichkeit der Studiendesigns und Patientencharakteristika war eine methodisch sinnvolle Durchführung einer Meta-Analyse nicht angezeigt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien 204 und 213 wurden in Studienzentren auf den Philippinen, in Lettland, Estland, Südkorea, Peru, China, Japan, USA, Ägypten, Litauen, Moldawien und Südafrika durchgeführt. Die Versorgungskontexte in den Studienländern unterscheiden sich zum Teil vom deutschen Versorgungskontext. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen an der Studie teilnehmenden Bevölkerungsgruppen und den Patienten in Deutschland vor, die sich auf die Studienergebnisse auswirken könnten. Die heterogene Studienpopulation spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider. Die Mehrheit der in Deutschland an MDR-TB erkrankten Patienten stammt aus dem Ausland (Robert Koch-Institut (RKI), 2020). Darüber hinaus basiert die Zusammenstellung des Behandlungsschemas auf den WHO-Richtlinien (wie in Deutschland) sowie auf lokalen Richtlinien. Auch die verwendeten Medikamente sind dieselben wie in Deutschland, und das Regime wird auf der Grundlage des Resistenzprofils des Patienten individuell zusammengestellt. Die Wahl der Medikamente kann durch andere Faktoren wie die Erfahrung des behandelnden Arztes mit einem bestimmten Medikament oder die lokale Verfügbarkeit beeinflusst werden.

Heyckendorf et al. beschreiben in ihrer Publikation die deutsche Versorgungsrealität von 30 Patienten mit einer MDR-TB, die unter anderem mit Delamanid behandelt wurden. Einer der Studienorte in dieser Publikation ist eines der größten TB-Zentren Deutschlands und gleichzeitig das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien, das sich auf die Behandlung der MDR-TB spezialisiert hat (Robert Koch-Institut (RKI), 2021, Heyckendorf et al., 2018).

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus den im vorliegenden Dossier präsentierten Studien 204 und 213 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.3 Endpunkt Anteil der Patienten mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion (sustained SCC)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt Anteil der Patienten mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion (sustained SCC)

Studie	Operationalisierung
242-07-204	Endpunkt nicht berichtet.
242-09-213	<p>Nachhaltige SCC ist definiert als SCC, die bis Monat 6 (Woche 26) erreicht wurde und auf die danach kein "bestätigter positiver" Befund folgt, wobei ein bestätigter positiver Befund definiert ist als zwei oder mehr beobachtete positive repräsentative Einzelkulturergebnisse, wobei intermittierende, fehlende oder kontaminierte Ergebnisse nicht berücksichtigt wurden. Die Zählung der positiven Kulturergebnisse zur Bestätigung einer anhaltenden SCC begann nach der letzten negativen repräsentativen Einzelkultur in der Reihe der negativen repräsentativen Einzelkulturergebnisse, die die Kriterien für SCC bis Monat 6 erfüllten.</p> <p>Der Anteil der nachhaltigen SCC im Monat M (M = 18, 24 und 30) wurde mit der Anzahl der MITT-Patienten als Nenner berechnet.</p> <p>Um in dieser Responder-Analyse als anhaltender Konvertit zu gelten, sollte ein Patient auch mindestens zwei Zeitpunkte mit Kulturdaten nach dem 6-monatigen Intensivbehandlungszeitraum bis zum Monat M (M=18, 24 und 30) aufweisen. Wenn ein Patient die Studie vor Monat M (M = 18, 24 und 30) abbrach, wurde er als nicht dauerhafter Konvertit betrachtet.</p> <p>Bei Patienten, die bis zum 6. Monat keine SCC erreichten, wurde ein Therapieversagen in Bezug auf das Erreichen einer anhaltenden SCC dokumentiert.</p> <p>Die Analyse der PP-Population ist unter Abschnitt 4.3.1.3.2 Endpunkt Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion (SCC) – RCT beschrieben (Tabelle 4-28).</p>
MITT: modified intention to treat; SCC: sputum culture conversion	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Anteil der Patienten mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion (sustained SCC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
242-09-213	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine Verblindung sowohl der Patienten als auch des behandelnden und auswertenden Personals war in der Studie 213 gegeben. Die doppelte Verblindung wurde während des gesamten Studienzeitraums durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten.

Die Ergebnisse der Analyse der Plasmaproben für die Delamanid-Konzentrationen der einzelnen Patienten wurden nicht an die Prüfzentren zurückgesandt und wurden allen Mitarbeitern, die an der Analyse und Auswertung der Studiendaten in unverblindeter Weise beteiligt waren, wie z. B. dem Datenmanagement und der Biostatistik, bis zum Abschluss der Datenbank nicht bekannt gegeben.

Angelehnt an die Definition der WHO, wird Heilung bei Patienten mit multiresistenter Tuberkulose aus der Sputumkultur abgeleitet (World Health Organization (WHO), 2020a, World Health Organization (WHO), 2008). Die Konversion der Sputumkultur stellt als Grundlage für die Bestimmung des Heilungserfolges der Behandlung einen objektiv messbaren Surrogatparameter dar, sofern die Erhebung der Sputumkultur methodisch adäquat erfolgt ist (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019). Dies trifft auf die vorliegende RCT zu. Sputumproben wurden im Labor mithilfe standardisierter Methodik analysiert und die Ergebnisse ausgegeben. Die Analysten im Labor kannten die Identität der Patienten nicht.

Das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes „Anteil der Patienten mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion (sustained SCC)“ wird daher für Studie 213 als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie 242-09-213

Es gab keinen statistisch 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 ($p = 0,0881$) unter Verwendung der ITT-Stichprobe, aber nicht für die Gruppe mit hohem Risiko oder die MITT- oder PP-Population. Die Analyse der Zeit (in Tagen) bis zur MGIT-SCC nach 6 Monaten und über 30 Monate für die MITT-Population ist in Tabelle 4-38 dargestellt.

Tabelle 4-38: Analyse der Zeit (in Tagen) bis zur Konversion der MGIT-Sputumkulturen nach 6 Monaten und über 30 Monate hinweg – Studie 242-09-213 (MITT-Population)

Stratifizierung	Parameter	Delamanid + OBR (n = 226)	Placebo + OBR (n = 101)	Gesamt (n = 327)	P-Wert
Hohes Risiko ^a	Gesamt	58	25	83	
	Anzahl der Patienten, die SCC erreichten (n [%])	44 (75,9)	19 (76,0)	63 (75,9)	
	Anzahl der zensierten Patienten ^b (n [%])	14 (24,1)	6 (24,0)	20 (24,1)	
	Zeit (in Tagen) bis zum Erreichen der SCC ^c				0,5382
	Mediane Zeit (Tage [95 %-KI])	79 (57, 99)	78 (56, 140)	78 (57, 99)	
	Hazard Ratio (95 %-KI) ^d	1,07 (0,63; 1,84)			0,7965
Niedriges Risiko ^a	Gesamt	168	76	244	
	Anzahl der Patienten, die SCC erreichten (n [%])	129 (76,8)	59 (77,6)	188 (77,0)	
	Anzahl der zensierten Patienten ^b (n [%])	39 (23,2)	17 (22,4)	56 (23,0)	
	Zeit (in Tagen) bis zum Erreichen der SCC ^c				0,1481
	Mediane Zeit (Tage [95 %-KI])	51 (43, 57)	57 (50, 78)	56 (50, 58)	
	Hazard Ratio (95 %-KI) ^d	1,13 (0,83; 1,54)			0,4259

Stratifizierung	Parameter	Delamanid + OBR (n = 226)	Placebo + OBR (n = 101)	Gesamt (n = 327)	P-Wert
Gesamt	Gesamt	226	101	327	
	Anzahl der Patienten, die SCC erreichten (n [%])	173 (76,5)	78 (77,2)	251 (76,8)	
	Anzahl der zensierten Patienten ^b (n [%])	53 (23,5)	23 (22,8)	76 (23,2)	
	Zeit (in Tagen) bis zum Erreichen der SCC ^c				0,1188
	Mediane Zeit (Tage [95 %-KI])	57 (50, 64)	64 (56, 78)	57 (55, 64)	
	Hazard Ratio (95 %-KI) ^d	1,12 (0,86; 1,46)			0,4123

MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MITT: modified intention to treat; OBR: optimized background treatment regimen; SCC: sputum culture conversion

a: Hohes Risiko: Zu Studienbeginn HIV-positiv oder beidseitige Lungenkavitation. Niedriges Risiko: Zu Studienbeginn HIV-negativ und keine/einseitige Lungenkavitation.

b: Zu den zensierten Patienten gehörten diejenigen, die nach 6 Monaten noch keine SCC erreicht hatten, und diejenigen, die nach 6 Monaten eine SCC erreicht hatten, die aber nach 30 Monaten nicht andauerte.

c: Modifizierter Peto-Peto-Test wurde für den Vergleich der Verteilung der Zeit bis zum Erreichen von SCC verwendet. In der gepoolten Risikokategorie wurde der Test nach Risikokategorie stratifiziert.

d: Der p-Wert für den Wald-Test auf Hazard Ratio = 1 wurde aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt. Der p-Wert in der gepoolten Risikokategorie wurde aus einem nach Risikokategorie stratifizierten Cox-Modell gewonnen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da der Endpunkt „Anteil der Patienten mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion (sustained SCC)“ in Studie 204 nicht erfasst wurde.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien 204 und 213 wurden in Studienzentren auf den Philippinen, in Lettland, Estland, Südkorea, Peru, China, Japan, USA, Ägypten, Litauen, Moldawien und Südafrika durchgeführt. Die Versorgungskontexte in den Studienländern unterscheiden sich zum Teil vom deutschen Versorgungskontext. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen an der Studie teilnehmenden Bevölkerungsgruppen und den Patienten in Deutschland vor, die sich auf die Studienergebnisse auswirken könnten. Die heterogene Studienpopulation spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider. Die Mehrheit

der in Deutschland an MDR-TB erkrankten Patienten stammt aus dem Ausland (Robert Koch-Institut (RKI), 2020). Darüber hinaus basiert die Zusammenstellung des Behandlungsschemas auf den WHO-Richtlinien (wie in Deutschland) sowie auf lokalen Richtlinien. Auch die verwendeten Medikamente sind dieselben wie in Deutschland, und das Regime wird auf der Grundlage des Resistenzprofils des Patienten individuell zusammengestellt. Die Wahl der Medikamente kann durch andere Faktoren wie die Erfahrung des behandelnden Arztes mit einem bestimmten Medikament oder die lokale Verfügbarkeit beeinflusst werden.

Heyckendorf et al. beschreiben in ihrer Publikation die deutsche Versorgungsrealität von 30 Patienten mit einer MDR-TB, die unter anderem mit Delamanid behandelt wurden. Einer der Studienorte in dieser Publikation ist eines der größten TB-Zentren Deutschlands und gleichzeitig das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien, das sich auf die Behandlung der MDR-TB spezialisiert hat (Robert Koch-Institut (RKI), 2021, Heyckendorf et al., 2018).

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus den im vorliegenden Dossier präsentierten Studien 204 und 213 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.4 Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf

Studie	Operationalisierung
242-07-204	<p>Zeit bis zur Erregerfreiheit wurde definiert als Zeit bis zur ersten Sputumkultur-Konversion (SCC) ab der Basisuntersuchung (unter Verwendung des MGIT-Systems). Die erste SCC wurde definiert als Zeitpunkt der Entnahme der ersten Sputumprobe mit einer unter Verwendung des MGIT-Systems MTB-negativen Mykobakterienkultur, auf die mindestens eine weitere MTB-negative MGIT-Sputumprobe mindestens 27 Tage nach der ersten negativen Probe folgte, nicht gefolgt von Sputumproben, die zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen den negativen MGIT-Sputumproben MTB-positiv waren.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten SCC wurde mittels folgender Formel bestimmt: Datum der Entnahme der ersten MTB-negativen Sputumprobe - Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments + 1. Bei Patienten, die bis Tag 57 keine SCC erreichten, wurde die Zeit wie folgt zensiert: Datum des Besuchs an Tag 57 - Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments + 1, wenn sie den Besuch an Tag 57 abgeschlossen hatten, und Datum der Entnahme der letzten Sputumprobe, die für die Kultur gewonnen wurde - Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments + 1, wenn sie vor dem Besuch an Tag 57 aus der Studie ausgeschieden waren.</p> <p>Bei Patienten, die keine SCC erreichten, wurde die Zeit wie folgt zensiert: Datum des Besuchs an Tag 57 - Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments + 1, wenn sie den Besuch an Tag 57 abgeschlossen hatten, und Datum der Entnahme der letzten Sputumprobe, die in der Studie gewonnen wurde - Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments + 1, wenn sie vor dem Besuch an Tag 57 aus der Studie ausgeschieden waren.</p>
242-09-213	<p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Verteilung der Zeit bis zum Auftreten einer SCC unter Verwendung des MGIT-Systems während des 6-monatigen intensiven Behandlungszeitraums.</p> <p>Die Konversion der Sputumkulturen während der 6-monatigen Intensivbehandlungsphase wurde definiert als die Beobachtung einer Sputumprobe, die unter Verwendung des MGIT-Kultursystems MTB-negativ war, gefolgt von mindestens einer bestätigenden negativen Sputumkultur mindestens 25 Tage nach der ersten negativen und nicht gefolgt von einem bestätigten positiven Befund. Ein bestätigter positiver Befund wurde als 2 beobachtete positive Ergebnisse definiert, wobei unbestimmte, fehlende oder kontaminierte Ergebnisse nicht berücksichtigt wurden. Alle Sputumkulturergebnisse zwischen der ersten negativen und der bestätigenden negativen Kultur 25 Tage nach der ersten mussten als negativ für das Wachstum von MTB dokumentiert worden sein (d. h. nicht als positiv, fehlend oder kontaminiert dokumentiert; bis zum Erreichen von SCC wurden alle fehlenden Kulturdaten, einschließlich kontaminierter Kulturen, als positives Kulturergebnis imputiert).</p>

Studie	Operationalisierung
242-09-213	<p>Der LOCF-Datensatz ersetzte fehlende Daten durch den vorangehenden nicht fehlenden Wert in der MITT-Stichprobe. Die Analyse unter Verwendung des LOCF-Datensatzes bot eine Grundlage für die Bewertung der Sensitivität der primären Wirksamkeitsanalyse unter Verwendung des MITT-Datensatzes mit der primären Methode zur Behandlung fehlender Kulturdaten (aufgrund von Kontamination, unbekanntem oder fehlenden Ergebnissen im Prüfbogen). Die LOCF-Methode ersetzte fehlende Kulturdaten durch entweder positive oder negative Sputum-Probenergebnisse, die beim letzten Besuch nach der Eingangsuntersuchung beobachtet wurden.</p> <p>Die Zeit bis zur SCC wurde definiert als das Intervall zwischen dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments und dem Datum der Entnahme der ersten Sputumprobe von zwei aufeinanderfolgenden Sputumproben im Abstand von mindestens 25 Tagen, die unter Verwendung des MGIT-Kultursystems MTB-negativ waren.</p> <p>Die Analyse der PP-Population ist unter Abschnitt 4.3.1.3.2 Endpunkt Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion (SCC) – RCT beschrieben (Tabelle 4-28).</p>
<p>LOCF: last observation carried forward; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MITT: modified intention to treat; MTB: Mycobacterium tuberculosis; SCC: sputum culture conversion</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
242-07-204	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
242-09-213	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine Verblindung sowohl der Patienten als auch des behandelnden und auswertenden Personals war in den Studien 204 und 213 gegeben. Die doppelte Verblindung wurde während des gesamten Studienzeitraums durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten.

Die Ergebnisse der Analyse der Plasmaproben für die Delamanid-Konzentrationen der einzelnen Patienten wurden nicht an die Prüfbüros zurückgesandt und wurden allen Mitarbeitern, die an der Analyse und Auswertung der Studiendaten in unverblindeter Weise beteiligt waren, wie z. B. dem Datenmanagement und der Biostatistik, bis zum Abschluss der Datenbank nicht bekannt gegeben.

Angelehnt an die Definition der WHO, wird Heilung bei Patienten mit multiresistenter Tuberkulose aus der Sputumkultur abgeleitet (World Health Organization (WHO), 2020a, World Health Organization (WHO), 2008). Die Konversion der Sputumkultur stellt als Grundlage für die Bestimmung des Heilungserfolges der Behandlung einen objektiv messbaren Surrogatparameter dar, sofern die Erhebung der Sputumkultur methodisch adäquat erfolgt ist (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019). Dies trifft auf die vorliegenden RCTs zu. Sputumproben wurden im Labor mithilfe standardisierter Methodik analysiert und die Ergebnisse ausgegeben. Die Analysten im Labor kannten die Identität der Patienten nicht.

Das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ im Auswurf wird daher für die Studien 204 und 213 als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie 242-07-204

Zeit bis zur Konversion der ersten Sputumkultur

Die Hazard Ratios (Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten, dass Patienten, die mit Delamanid BID + OBR behandelt wurden, schneller eine SCC erreichten als Patienten, die mit Placebo + OBR behandelt wurden) für Patienten, die eine SCC erreichten, sind für das MGIT-System und feste Nährmedien in Tabelle 4-41 zusammengefasst. Mit dem MGIT-System war die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient schneller eine erste SCC erreichen würde, für die Behandlungen mit Delamanid 100 mg BID + OBR und 200 mg BID + OBR im Vergleich zu Placebo + OBR um 86 % bzw. 85 % höher ($p = 0,0013$). 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.

Tabelle 4-41: Hazard-Ratios für Patienten, die eine erste Sputumkultur-Konversion erreichten – Studie 242-07-204 (MITT-Population)

Vergleich	MGIT-System		Feste Nährmedien	
	Hazard Ratio ^a , Mittelwert (95 %-KI)	P-Wert ^b	Hazard Ratio ^a , Mittelwert (95 %-KI)	P-Wert ^b
Delamanid 100 mg BID + OBR vs Placebo + OBR	1,856 (1,255; 2,745)	0,0011	1,926 (1,315; 2,820)	0,0004
Delamanid 200 mg BID + OBR vs Placebo + OBR	1,849 (1,246; 2,743)	0,0013	2,190 (1,504; 3,189)	< 0,0001

BID: bis in die (2 x täglich); KI: Konfidenzintervall; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MITT: modified intention to treat; OBR: optimized background treatment regimen
a: Hazard Ratio berechnet mit SAS PROC PHREG für Vergleiche mit Placebo.
b: Der P-Wert wurde aus dem Log-Rank-Test mit SAS PROC LIFETEST für den Vergleich mit Placebo abgeleitet.

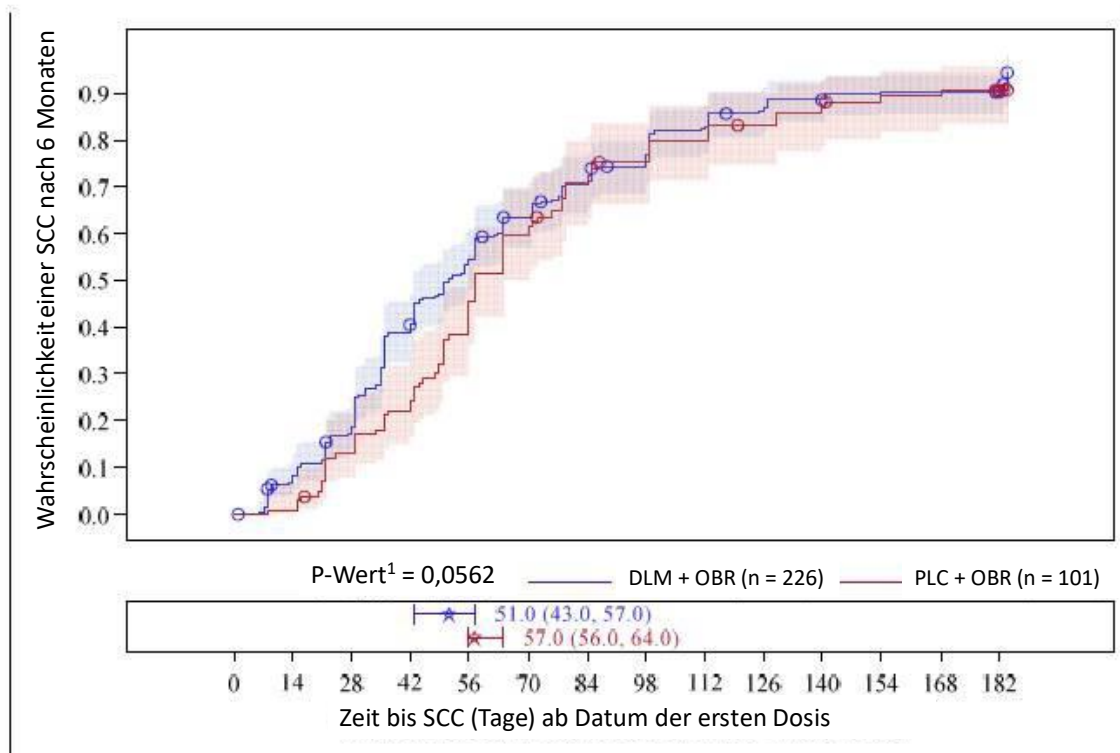
Studie 242-09-213

In der MITT-Population begünstigte der Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von SCC die Delamanid + OBR-Gruppe und die Verteilung zwischen den beiden Behandlungsgruppen erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,0562$). 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 vorsezifizierten Risikokategorien wurde statistische Signifikanz ($p = 0,0463$) 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. Die Analyse der Zeit bis zur SCC für die MITT-Population nach 6 Monaten nach Risikokategorie ist in Tabelle 4-42 und Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 4-42: Analyse der Zeit (in Tagen) bis zur Konversion der MGIT-Sputumkultur nach 6 Monaten nach Risikokategorie – Studie 242-09-213 (MITT-Population)

Stratifizierung	Parameter	Delamanid + OBR (n = 226)	Placebo + OBR (n = 101)	Gesamt (n = 327)	P-Wert
Hohes Risiko ^a	Gesamt	58	25	83	
	Anzahl der Patienten, die SCC erreichten (n [%])	50 (86,2)	22 (88,0)	72 (86,7)	
	Anzahl der zensierten Patienten ^b (n [%])	8 (13,8)	3 (12,0)	11 (13,3)	
	Zeit (in Tagen) bis zum Erreichen der SCC ^c				0,7120
	Mediane Zeit (Tage [95%-KI])	71 (55; 98)	71 (56; 99)	71 (57; 85)	
	Hazard Ratio (95 %-KI) ^d	0,95 (0,58; 1,58)			0,8564
Niedriges Risiko ^a	Gesamt	168	76	244	
	Anzahl der Patienten, die SCC erreichten (n [%])	148 (88,1)	65 (85,5)	213 (87,3)	
	Anzahl der zensierten Patienten ^b (n [%])	20 (11,9)	11 (14,5)	31 (12,7)	
	Zeit (in Tagen) bis zum Erreichen der SCC ^c				0,0463
	Mediane Zeit (Tage [95%-KI])	44 (37; 55)	57 (50; 64)	50 (44; 56)	
	Hazard Ratio (95 %-KI) ^d	1,25 (0,94; 1,68)			0,1306

Stratifizierung	Parameter	Delamanid + OBR (n = 226)	Placebo + OBR (n = 101)	Gesamt (n = 327)	P-Wert
Gesamt	Gesamt	226	101	327	
	Anzahl der Patienten, die SCC erreichten (n [%])	198 (87,6)	87 (86,1)	285 (87,2)	
	Anzahl der zensierten Patienten ^b (n [%])	28 (12,4)	14 (13,9)	42 (12,8)	
	Zeit (in Tagen) bis zum Erreichen der SCC ^c				0,0562
	Mediane Zeit (Tage [95%-KI])	51 (43; 57)	57 (56; 64)	56 (50; 57)	
	Hazard Ratio (95 %-KI) ^d	1,17 (0,91; 1,51)			0,2157
<p>MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MITT: modified intention to treat; OBR: optimized background treatment regimen; SCC: sputum culture conversion</p> <p>a: Hohes Risiko: Zu Studienbeginn HIV-positiv oder beidseitige Lungenkavitation. Niedriges Risiko: Zu Studienbeginn HIV-negativ und keine/einseitige Lungenkavitation.</p> <p>b: Zu den zensierten Patienten gehörten die Patienten, die vor dem Tag 176 nach der ersten Dosis des Studienmedikaments vorzeitig abbrachen und diejenigen, die bis zum Ablauf von 6 Monaten keine SCC erreichten.</p> <p>c: Modifizierter Peto-Peto-Test wurde für den Vergleich der Verteilung der Zeit bis zum Erreichen von SCC verwendet. In der gepoolten Risikokategorie wurde der Test nach Risikokategorie stratifiziert.</p> <p>d: Der p-Wert für den Wald-Test auf H0: Hazard Ratio = 1 wurde aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als unabhängige Variable ermittelt. Der p-Wert in der gepoolten Risikokategorie wurde aus einem nach Risikokategorie stratifizierten Cox-Modell gewonnen.</p>					



DLM: Delamanid; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MITT: modified intention to treat; OBR: optimized background treatment regimen; PLC: Placebo; SCC: sputum culture conversion

Die schattierten Bereiche zeigen die 95%-KI für die Wahrscheinlichkeit von SCC zu jedem Zeitpunkt. Die mediane Zeit bis zur Konversion und ihr 95%-KI-Intervall für 2 Behandlungsgruppen sind unter dem Kaplan-Meier-Kurvendiagramm dargestellt.

1: P-Wert des modifizierten Peto-Peto-Tests stratifiziert nach Risiko für den Vergleich von 2 Verteilungen in der Zeit bis zum SCC nach 6 Monaten.

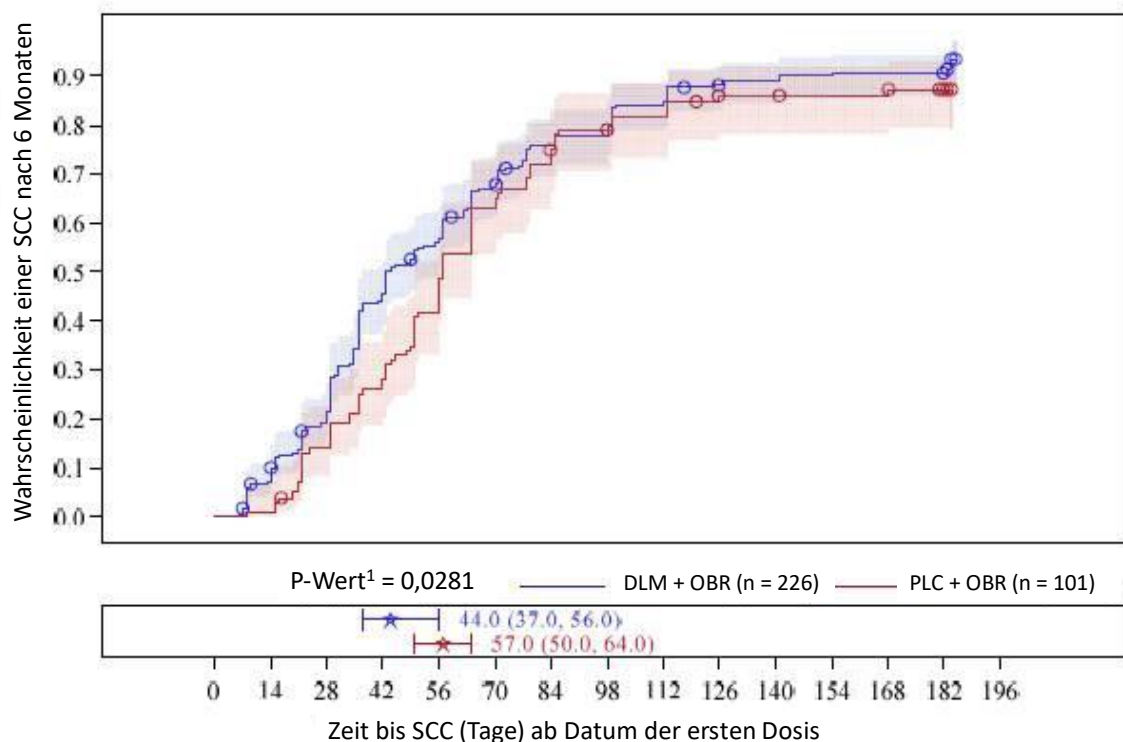
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Schätzungen der Verteilung der Zeit (in Tagen) bis zur Konversion der MGIT-Sputumkultur nach 6 Monaten – Studie 242-09-213 (MITT-Population)

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 ($p = 0,0281$). 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 vorselektierten Risikokategorien wurde statistische Signifikanz ($p = 0,0178$) 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 Analyse der Zeit bis zur SCC für die MITT-Population (LOCF) nach 6 Monaten ist in Tabelle 4-43 und Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 4-43: Analyse der Zeit (in Tagen) bis zur Konversion der MGIT-Sputumkultur nach 6 Monaten nach Risikokategorie – Studie 242-09-213 (MITT-Population, LOCF)

Stratifizierung	Parameter	Delamanid + OBR (n = 226)	Placebo + OBR (n = 101)	Gesamt (n = 327)	P-Wert
Hohes Risiko ^a	Gesamt	58	25	83	
	Anzahl der Patienten, die SCC erreichten (n [%])	50 (86,2)	21 (84,0)	71 (85,5)	
	Anzahl der zensierten Patienten ^b (n [%])	8 (13,8)	4 (16,0)	12 (14,5)	
	Zeit (in Tagen) bis zum Erreichen der SCC ^c				0,7794
	Mediane Zeit (Tage [95%-KI])	64 (42; 85)	64 (49; 84)	64 (56; 78)	
	Hazard Ratio (95 %-KI) ^d	0,99 (0,60; 1,66)			0,9778
Niedriges Risiko ^a	Gesamt	168	76	244	
	Anzahl der Patienten, die SCC erreichten (n [%])	149 (88,7)	65 (85,5)	214 (87,7)	
	Anzahl der zensierten Patienten ^b (n [%])	19 (11,3)	11 (14,5)	30 (12,3)	
	Zeit (in Tagen) bis zum Erreichen der SCC ^c				0,0178
	Mediane Zeit (Tage [95%-KI])	43 (36; 49)	56 (50; 64)	48 (43; 55)	
	Hazard Ratio (95 %-KI) ^d	1,33 (0,99; 1,78)			0,0543

Stratifizierung	Parameter	Delamanid + OBR (n = 226)	Placebo + OBR (n = 101)	Gesamt (n = 327)	P-Wert
Gesamt	Gesamt	226	101	327	
	Anzahl der Patienten, die SCC erreichten (n [%])	199 (88,1)	86 (85,1)	285 (87,2)	
	Anzahl der zensierten Patienten ^b (n [%])	27 (11,9)	15 (14,9)	42 (12,8)	
	Zeit (in Tagen) bis zum Erreichen der SCC ^c				0,0281
	Mediane Zeit (Tage [95%-KI])	44 (37; 56)	57 (50; 64)	50 (44; 57)	
	Hazard Ratio (95 %-KI) ^d		1,24 (0,96; 1,60)		0,0930
<p>MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MITT: modified intention to treat; OBR: optimized background treatment regimen; SCC: sputum culture conversion</p> <p>a: Hohes Risiko: Zu Studienbeginn HIV-positiv oder beidseitige Lungenkavitation. Niedriges Risiko: Zu Studienbeginn HIV-negativ und keine/einseitige Lungenkavitation.</p> <p>b: Zu den zensierten Patienten gehörten die Patienten, die vor dem Tag 176 nach der ersten Dosis Studienmedikaments vorzeitig abbrechen und diejenigen, die bis zum Ablauf von 6 Monaten keine SCC erreichten.</p> <p>c: Modifizierter Peto-Peto-Test wurde für den Vergleich der Verteilung der Zeit bis zum Erreichen von SCC verwendet. In der gepoolten Risikokategorie wurde der Test nach Risikokategorie stratifiziert.</p> <p>d: Der p-Wert für den Wald-Test auf H0: Hazard Ratio =1 wurde aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als unabhängige Variable ermittelt. Der p-Wert in der gepoolten Risikokategorie wurde aus einem nach Risikokategorie stratifizierten Cox-Modell gewonnen.</p>					



DLM: Delamanid; OBR: Optimized background treatment regimen; PLC: Placebo; SCC: sputum culture conversion

Die schattierten Bereiche zeigen die 95%-KI für die Wahrscheinlichkeit von SCC zu jedem Zeitpunkt. Die mediane Zeit bis zur Konversion und ihr 95%-KI-Intervall für 2 Behandlungsgruppen sind unter dem Kaplan-Meier-Kurvendiagramm dargestellt.

1: P-Wert des modifizierten Peto-Peto-Tests stratifiziert nach Risiko für den Vergleich von 2 Verteilungen in der Zeit bis zum SCC nach 6 Monaten.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Schätzungen der Verteilung der Zeit (in Tagen) bis zur Konversion der MGIT-Sputumkultur nach 6 Monaten – Studie 242-09-213 (MITT-Population, LOCF)

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.

Kaplan-Meier-Schätzungen der Verteilung der Zeit bis zur MGIT-SCC nach 6 Monaten mit früh aus der Studie ausgeschiedenen Patienten, die an Tag 196 für die MITT-Population zensiert wurden, zeigten ebenfalls konsistente Ergebnisse zugunsten der Delamanid + OBR-Gruppe, erreichten aber keine statistische Signifikanz.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Durch die Unterschiedlichkeit der Studiendesigns und Patientencharakteristika war eine methodisch sinnvolle Durchführung einer Meta-Analyse nicht angezeigt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien 204 und 213 wurden in Studienzentren auf den Philippinen, in Lettland, Estland, Südkorea, Peru, China, Japan, USA, Ägypten, Litauen, Moldawien und Südafrika durchgeführt. Die Versorgungskontexte in den Studienländern unterscheiden sich zum Teil vom deutschen Versorgungskontext. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen an der Studie teilnehmenden Bevölkerungsgruppen und den Patienten in Deutschland vor, die sich auf die Studienergebnisse auswirken könnten. Die heterogene Studienpopulation spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider. Die Mehrheit der in Deutschland an MDR-TB erkrankten Patienten stammt aus dem Ausland (Robert Koch-Institut (RKI), 2020). Darüber hinaus basiert die Zusammenstellung des Behandlungsschemas auf den WHO-Richtlinien (wie in Deutschland) sowie auf lokalen Richtlinien. Auch die verwendeten Medikamente sind dieselben wie in Deutschland, und das Regime wird auf der Grundlage des Resistenzprofils des Patienten individuell zusammengestellt. Die Wahl der Medikamente kann durch andere Faktoren wie die Erfahrung des behandelnden Arztes mit einem bestimmten Medikament oder die lokale Verfügbarkeit beeinflusst werden.

Heyckendorf et al. beschreiben in ihrer Publikation die deutsche Versorgungsrealität von 30 Patienten mit einer MDR-TB, die unter anderem mit Delamanid behandelt wurden. Einer der Studienorte in dieser Publikation ist eines der größten TB-Zentren Deutschlands und gleichzeitig das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien, das sich auf die Behandlung der MDR-TB spezialisiert hat (Robert Koch-Institut (RKI), 2021, Heyckendorf et al., 2018).

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus den im vorliegenden Dossier präsentierten Studien 204 und 213 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.5 Endpunkt Behandlungsergebnis nach 30 Monaten

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Endpunkt Behandlungsergebnis nach 30 Monaten

Studie	Operationalisierung
242-07-204	Endpunkt nicht berichtet.
242-09-213	<p>Das Behandlungsergebnis für die gesamte Studie wurde für jeden Patienten in Monat 30 ermittelt. Die erfolgreiche Behandlung wurde definiert als</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. das Erreichen von SCC bis Woche 26, 2. Abschluss der Studie bis zum Studienbesuch in Monat 30 mit anhaltender SCC, und 3. zum Zeitpunkt der letzten Kontaktaufnahme zur Nachbeobachtung im Rahmen der Studie am Leben. <p>Für alle anderen Patienten wurde die Behandlung als nicht erfolgreich definiert, einschließlich für Patienten, die</p> <ul style="list-style-type: none"> - bis Woche 26 keine SCC erreichten - bis Woche 26 eine SCC erreichten, aber ein bestätigtes positives Ergebnis hatten (definiert als 2 oder mehr beobachtete positive Ergebnisse, wobei intermittierende, fehlende oder kontaminierte Ergebnisse nicht berücksichtigt wurden) - die Studie vor dem 30. Monat vorzeitig beendeten, aber bei der letzten Kontaktaufnahme zur Nachbeobachtung im Rahmen der Studie am Leben waren - für die Nachbeobachtung verloren gegangen sind und der Vitalstatus trotz aller Bemühungen um den Patienten unbekannt war - starben (Der Tod hatte Vorrang vor den anderen oben aufgeführten Misserfolgen).
SCC: sputum culture conversion	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Behandlungsergebnis nach 30 Monaten nach 30 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
242-09-213	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine Verblindung sowohl der Patienten als auch des behandelnden und auswertenden Personals war in der Studie 213 gegeben. Die doppelte Verblindung wurde während des gesamten Studienzeitraums durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten.

Die Ergebnisse der Analyse der Plasmaproben für die Delamanid-Konzentrationen der einzelnen Patienten wurden nicht an die Prüfzentren zurückgesandt und wurden allen Mitarbeitern, die an der Analyse und Auswertung der Studiendaten in unverblindeter Weise beteiligt waren, wie z. B. dem Datenmanagement und der Biostatistik, bis zum Abschluss der Datenbank nicht bekannt gegeben.

Angelehnt an die Definition der WHO, wird Heilung bei Patienten mit multiresistenter Tuberkulose aus der Sputumkultur abgeleitet (World Health Organization (WHO), 2020a, World Health Organization (WHO), 2008). Die Konversion der Sputumkultur stellt als Grundlage für die Bestimmung des Heilungserfolges der Behandlung einen objektiv messbaren Surrogatparameter dar, sofern die Erhebung der Sputumkultur methodisch adäquat erfolgt ist (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019). Dies trifft auf die vorliegende RCT zu. Sputumproben wurden im Labor mithilfe standardisierter Methodik analysiert und die Ergebnisse ausgegeben. Die Analysten im Labor kannten die Identität der Patienten nicht.

Das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes „Behandlungsergebnis nach 30 Monaten“ wird daher für Studie 213 als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie 242-09-213

Unter Verwendung der MITT-Population wurde 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. Die Ergebnisse für gesamte Patientengruppe sind in Tabelle 4-46 aufgeführt.

Tabelle 4-46: Analyse des Behandlungserfolgs nach 30 Monaten auf der Grundlage von MGIT-SCC, Abschluss des Studienmedikaments und Vitalstatus – Studie 242-09-213 (MITT-Population, LOCF)

Behandlungs- ergebnis	Delamanid + OBR (N = 226) n^a (%)	Placebo + OBR (N = 101) n^a (%)	Gesamt (N = 327) n^a (%)	Relatives Risiko^b (95 %-KI) P-Wert^c	Risiko-Differenz^d (95 %-KI) P-Wert^d	Odds Ratio^d (95 %-KI) P-Wert^d
Gesamt	226 (100,0)	101 (100,0)	327 (100,0)			
Erfolgreich ^a	173 (76,5)	78 (77,2)	251 (76,8)	0,991 (0,872; 1,127) 0,8951	-0,007 (-0,105; 0,0912) 0,8927	1,041 (0,593; 1,828) 0,8887
Nicht erfolgreich	53 (23,5)	23 (22,8)	76 (23,2)	1,030 (0,670; 1,582) 0,8933	0,007 (-0,092; 0,105) 0,8927	1,039 (0,595; 1,815) 0,8933
Erreichte 6- Monats-SCC, dann gestorben	6 (2,7)	2 (2,0)	8 (2,4)	1,341 (0,275; 6,529) 0,7156	0,007 (-0,028; 0,041) 0,7	1,35 (0,268; 6,807) 0,7156
Erreichte 6- Monats-SCC, abgebrochen und nach 30 Monaten lebend/unbeka nnter Status	10 (4,4)	6 (5,9)	16 (4,9)	0,745 (0,278; 1,994) 0,5578	-0,015 (-0,068; 0,038) 0,5775	0,750 (0,265; 2,124) 0,5881
Erreichte 6- Monats-SCC, abgebrochen, dann gestorben	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,448 (0,009; 22,427) 0,6802	0 (0; 0) NA	0,458 (0,009; 23,257) 0,6901
Erreichte 6- Monats-SCC, hatte dann positive Kulturen	9 (4,0)	1 (1,0)	10 (3,1)	4,022 (0,516; 31,325) 0,1471	0,030 (-0,002; 0,062) 0,0667	4,245 (0,531; 33,968) 0,1397
Gestorben vor Erreichen der 6 Monate	1 (0,4)	1 (1,0)	2 (0,6)	0,447 (0,028; 7,074) 0,5579	-0,005 (-0,027; 0,016) 0,612	0,444 (0,028; 7,177) 0,5579

Behandlungsergebnis	Delamanid + OBR (N = 226) n ^a (%)	Placebo + OBR (N = 101) n ^a (%)	Gesamt (N = 327) n ^a (%)	Relatives Risiko ^b (95 %-KI) P-Wert ^c	Risiko-Differenz ^d (95 %-KI) P-Wert ^d	Odds Ratio ^d (95 %-KI) P-Wert ^d
Erreichte 6-Monats-SCC nicht und starb nach 6 Monaten	3 (1,3)	0 (0,0)	3 (0,9)	3,137 (0,164; 60,168) 0,4227	0,013 (-0,002; 0,028) 0,0812	3,179 (0,163; 62,117) 0,4215
Vor Erreichen der 6 Monate abgebrochen und nach 30 Monaten lebend/unbekannter Status	9 (4,0)	5 (5,0)	14 (4,3)	0,804 (0,277; 2,340) 0,6899	-0,010 (-0,059; 0,040) 0,7008	0,796 (0,260; 2,439) 0,6899
Vor Erreichen der 6 Monate abgebrochen, dann gestorben	1 (0,4)	1 (1,0)	2 (0,6)	0,447 (0,028; 7,074) 0,5579	-0,005 (-0,0267; 0,016) 0,612	0,444 (0,028; 7,177) 0,5579
Erreichte 6-Monats-SCC nicht, abgebrochen und nach 30 Monaten lebend/unbekannter Status	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (0,6)	2,241 (0,109; 46,251) 0,5915	0,009 (-0,003; 0,021) 0,1555	2,261 (0,108; 47,514) 0,5902
Erreichte 6-Monats-SCC nicht, abgebrochen, dann gestorben	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)	1,344 (0,055; 32,719) 0,8555	0,004 (-0,004; 0,013) 0,3162	1,350 (0,054; 33,432) 0,8541
Erreichte 6-Monats-SCC nicht und vollendete 30 Monate	11 (4,9)	7 (6,9)	18 (5,5)	0,702 (0,280; 1,759) 0,4504	-0,021 (-0,078; 0,036) 0,4774	0,687 (0,258; 1,827) 0,4504

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MITT: modified intention to treat; OBR: optimized background treatment regimen; SCC: sputum culture conversion

a: Behandlungserfolg wurde definiert als Erreichen von SCC nach 6 Monaten, Abschluss der Studie nach 30 Monaten mit anhaltender SCC und Überleben bei der letzten Kontaktaufnahme zur Nachuntersuchung.

b: Relatives Verhältnis der Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen Delamanid + OBR und Placebo + OBR, erstellt mit dem Verfahren Proc Freq mit der Option CMH.

c: Behandlungsvergleich mittels CMH. Der Test wurde für den Vergleich aller Patienten nach Risikostrata stratifiziert.

d: Risiko-Differenz und Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen, P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, berechnet mit R 4.1.1. Es wird dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 gefolgt, dass beim Auftreten von Nullzellen beim Relativen Risiko und Odds Ratio den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren ist.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da der Endpunkt „Behandlungserfolg oder -misserfolg nach 30 Monaten“ in Studie 204 nicht erfasst wurde.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien 204 und 213 wurden in Studienzentren auf den Philippinen, in Lettland, Estland, Südkorea, Peru, China, Japan, USA, Ägypten, Litauen, Moldawien und Südafrika durchgeführt. Die Versorgungskontexte in den Studienländern unterscheiden sich zum Teil vom deutschen Versorgungskontext. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen an der Studie teilnehmenden Bevölkerungsgruppen und den Patienten in Deutschland vor, die sich auf die Studienergebnisse auswirken könnten. Die heterogene Studienpopulation spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider. Die Mehrheit der in Deutschland an MDR-TB erkrankten Patienten stammt aus dem Ausland (Robert Koch-Institut (RKI), 2020). Darüber hinaus basiert die Zusammenstellung des Behandlungsschemas auf den WHO-Richtlinien (wie in Deutschland) sowie auf lokalen Richtlinien. Auch die verwendeten Medikamente sind dieselben wie in Deutschland, und das Regime wird auf der Grundlage des Resistenzprofils des Patienten individuell zusammengestellt. Die Wahl der Medikamente kann durch andere Faktoren wie die Erfahrung des behandelnden Arztes mit einem bestimmten Medikament oder die lokale Verfügbarkeit beeinflusst werden.

Heyckendorf et al. beschreiben in ihrer Publikation die deutsche Versorgungsrealität von 30 Patienten mit einer MDR-TB, die unter anderem mit Delamanid behandelt wurden. Einer der Studienorte in dieser Publikation ist eines der größten TB-Zentren Deutschlands und gleichzeitig das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien, das sich auf die Behandlung der MDR-TB spezialisiert hat (Robert Koch-Institut (RKI), 2021, Heyckendorf et al., 2018).

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus den im vorliegenden Dossier präsentierten Studien 204 und 213 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.6 Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse

Studie	Operationalisierung
242-07-204	Endpunkt nicht berichtet.
242-09-213	<p>Die endgültigen Behandlungsergebnisse wurden vom Prüfarzt (oder dem leitenden Kliniker) am Ende der Behandlung mit OBR (d. h. 24 Monate nach der Randomisierung) gemäß den zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie gültigen WHO-Ergebnisdefinitionen für die Behandlung von Patienten mit MDR-TB bewertet (World Health Organization (WHO), 2008):</p> <p>Geheilt: Ein Patient, der die Behandlung gemäß dem Programmprotokoll abgeschlossen hat und in den letzten 12 Monaten der Behandlung mindestens fünf aufeinanderfolgende negative Kulturen aus Proben aufweist, die im Abstand von mindestens 30 Tagen entnommen wurden. Wird in diesem Zeitraum nur eine positive Kultur gemeldet und gibt es keine begleitenden klinischen Anzeichen für eine Verschlechterung, kann ein Patient dennoch als geheilt gelten, sofern auf diese positive Kultur mindestens drei aufeinander folgende negative Kulturen im Abstand von mindestens 30 Tagen folgen.</p> <p>Behandlung abgeschlossen: Ein Patient, der die Behandlung gemäß dem Programmprotokoll abgeschlossen hat, aber die Definition für Heilung nicht erfüllt, weil keine bakteriologischen Ergebnisse vorliegen (d. h. in den letzten 12 Monaten der Behandlung wurden weniger als fünf Kulturen angelegt).</p> <p>Gestorben: Ein Patient, der aus irgendeinem Grund im Verlauf der MDR-TB-Behandlung verstorben ist.</p> <p>Behandlung nicht erfolgreich: Ein Patient, bei dem zwei oder mehr der fünf Sputumkulturen, die in den letzten 12 Monaten der Therapie entnommen wurden, positiv waren, oder bei dem eine der letzten drei Sputumkulturen positiv war (Die Behandlung gilt auch als nicht erfolgreich, wenn eine klinische Entscheidung getroffen wurde, die Behandlung aufgrund eines schlechten klinischen oder radiologischen Ansprechens oder unerwünschter Ereignisse frühzeitig abubrechen. Diese letztgenannten Misserfolge können für eine Subanalyse gesondert angegeben werden).</p> <p>Behandlung abgebrochen: Ein Patient, dessen Behandlung aus irgendeinem Grund ohne ärztliche Genehmigung für zwei oder mehr aufeinanderfolgende Monate unterbrochen wurde.</p>
MDR-TB: Multidrug-resistant tuberculosis; MITT: modified intention to treat; SCC: sputum culture conversion	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
242-09-213	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine Verblindung sowohl der Patienten als auch des behandelnden und auswertenden Personals war in der Studie 213 gegeben. Die doppelte Verblindung wurde während des gesamten Studienzeitraums durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten.

Die Ergebnisse der Analyse der Plasmaproben für die Delamanid-Konzentrationen der einzelnen Patienten wurden nicht an die Prüferzentren zurückgesandt und wurden allen Mitarbeitern, die an der Analyse und Auswertung der Studiendaten in unverblindeter Weise beteiligt waren, wie z. B. dem Datenmanagement und der Biostatistik, bis zum Abschluss der Datenbank nicht bekannt gegeben.

Angelehnt an die Definitionen der WHO aus dem Jahr 2008 (World Health Organization (WHO), 2008), wurden die Behandlungsergebnisse in der vorliegenden Studie vom Prüfer bewertet. Die Konversion der Sputumkultur stellt als Grundlage für die Bestimmung des Heilungserfolges der Behandlung einen objektiv messbaren Surrogatparameter dar, sofern die Erhebung der Sputumkultur methodisch adäquat erfolgt ist (World Health Organization (WHO), 2020a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019). Dies trifft auf die vorliegende RCT zu. Sputumproben wurden im Labor mithilfe standardisierter Methodik analysiert und die Ergebnisse ausgegeben. Die Analysten im Labor kannten die Identität der Patienten nicht.

Das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes „Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse“ wird daher für Studie 213 als niedrig bewertet. Auf die Änderung der Definitionen der Behandlungsergebnisse durch die WHO im Verlauf der Studie wird in Abschnitt 4.4.1 eingegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie 242-09-213

Die Behandlungsergebnisse wurden vom leitenden Prüfarzt am Ende der OBR-Behandlung bewertet, und es wurde festgestellt, dass sie zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich waren. In der ITT-Population wurde bei 81,4 % der Patienten der Delamanid + OBR-Gruppe ein erfolgreiches Behandlungsergebnis festgestellt, gegenüber 81,2 % der Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe. Es wurde keine statistische Signifikanz im Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erreicht (Tabelle 4-49). In der MITT-Population wurde bei 81,3 % der Patienten der Delamanid + OBR-Gruppe ein erfolgreiches Behandlungsergebnis festgestellt, gegenüber 84,2 % der Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe. Es wurde ebenfalls keine statistische Signifikanz im Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erreicht (Tabelle 4-50).

Tabelle 4-49: Analyse des Behandlungsergebnisses am Ende der Behandlung mit OBR gemäß Beurteilung des Hauptprüfers – Studie 242-09-213 (ITT-Population)

Behandlungsergebnis	Delamanid + OBR (N = 339) ^a n (%)	Placebo + OBR (N = 170) n (%)	Relatives Risiko ^b (95 %-KI) P-Wert ^c	Risiko- Differenz ^d (95 %-KI) P-Wert ^d	Odds Ratio ^d (95 %-KI) P-Wert ^d
Erfolgreiches Behandlungsergebnis	276 (81,4)	138 (81,2)	1,003 (0,918; 1,096) 0,9479	0,002 (-0,069; 0,074) 0,9479	1,016 (0,634; 1,629) 0,9479
Geheilt	264 (77,9)	130 (76,5)	1,018 (0,921; 1,126) 0,7209	0,014 (-0,064; 0,092) 0,7225	1,083 (0,699; 1,677) 0,7209
Behandlung abgeschlossen	12 (3,5)	8 (4,7)	0,752 (0,313; 1,805) 0,5235	-0,012 (-0,049; 0,026) 0,5414	0,743 (0,298; 1,854) 0,5235
Nicht-erfolgreiches Behandlungsergebnis	63 (18,6)	32 (18,8)	0,987 (0,673; 1,449) 0,9479	-0,002 (-0,074; 0,069) 0,9479	0,984 (0,614; 1,578) 0,9479
Behandlung nicht erfolgreich	13 (3,8)	6 (3,5)	1,087 (0,420; 2,808) 0,8640	0,003 (-0,031; 0,038) 0,8621	1,090 (0,407; 2,920) 0,864
Behandlung abgebrochen	36 (10,6)	20 (11,8)	0,903 (0,540; 1,510) 0,6972	-0,011 (-0,070; 0,047) 0,7012	0,891 (0,499; 1,592) 0,6972
Gestorben	14 (4,1)	6 (3,5)	1,17 (0,458; 2,991) 0,7425	0,006 (-0,029; 0,041) 0,736	1,177 (0,444; 3,120) 0,7425

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OBR: optimized background treatment regimen

a: Anzahl der Patienten, die am Ende der OBR keine fehlenden durch den Untersucher bewerteten Behandlungsergebnisse hatten.

b: Behandlungsvergleiche wurden anhand der folgenden Endpunkte durchgeführt:

Erfolgreiches versus nicht-erfolgreiches Ergebnis; geheilt versus nicht geheilt; abgeschlossene versus nicht abgeschlossene Behandlung; laufende versus nicht laufende Behandlung; nicht erfolgreich versus erfolgreich; abgebrochen versus nicht abgebrochen; gestorben versus lebend.

c: Das Risikoverhältnis zwischen der Delamanid-Gruppe und der Placebo-Gruppe und das dazugehörige 95 %-KI, berechnet aus dem P-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests unter Verwendung des Proc freq Verfahrens.

d: Risiko-Differenz und Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen, P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, berechnet mit R 4.1.1. Es wird dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 gefolgt, dass beim Auftreten von Nullzellen beim Relativen Risiko und Odds Ratio den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberfläche der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren ist.

Tabelle 4-50: Analyse des Behandlungsergebnisses am Ende der Behandlung mit OBR gemäß Beurteilung des Hauptprüfers – Studie 242-09-213 (MITT-Population)

Behandlungsergebnis	Delamanid + OBR (N = 224) ^a n (%)	Placebo + OBR (N = 101) n (%)	Relatives Risiko ^b (95 %-KI) P-Wert ^c	Risiko- Differenz ^d (95 %-KI) P-Wert ^d	Odds Ratio ^d (95 %-KI) P-Wert ^d
Erfolgreiches Ergebnis	182 (81,3)	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
Geheilt	173 (77,2)	79 (78,2)	0,987 (0,871; 1,119) 0,8440	-0,010 (-0,107; 0,088) 0,8428	0,945 (0,536; 1,664) 0,844
Behandlung abgeschlossen	9 (4,0)	6 (5,9)	0,676 (0,247; 1,849) 0,4452	-0,019 (-0,072; 0,034) 0,4753	0,663 (0,229; 1,915) 0,4452
Nicht-erfolgreiches Ergebnis	42 (18,8)	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
Behandlung nicht erfolgreich	11 (4,9)	2 (2,0)	2,48 (0,560; 10,984) 0,2128	0,029 (-0,010; 0,069) 0,1432	2,556 (0,556; 11,751) 0,2128
Behandlung abgebrochen	22 (9,8)	11 (10,9)	0,902 (0,455; 1,788) 0,7680	-0,011 (-0,083; 0,061) 0,7715	0,891 (0,415; 1,915) 0,768
Gestorben	9 (4,0)	3 (3,0)	1,353 (0,374; 4,891) 0,6435	0,010 (-0,031; 0,052) 0,6243	1,367 (0,362; 5,162) 0,6435

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OBR: optimized background treatment regimen

a: Anzahl der Patienten, die am Ende der OBR keine fehlenden durch den Untersucher bewerteten Behandlungsergebnisse hatten.

b: Behandlungsvergleiche wurden anhand der folgenden Endpunkte durchgeführt:

Erfolgreiches versus nicht-erfolgreiches Ergebnis; geheilt versus nicht geheilt; abgeschlossene versus nicht abgeschlossene Behandlung; laufende versus nicht laufende Behandlung; nicht erfolgreich versus erfolgreich; abgebrochen versus nicht abgebrochen; gestorben versus lebend.

c: Das Risikoverhältnis zwischen der Delamanid-Gruppe und der Placebo-Gruppe und das dazugehörige 95 %-KI, berechnet aus dem P-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests unter Verwendung des Proc freq Verfahrens.

d: Risiko-Differenz und Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen, P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, berechnet mit R 4.1.1. Es wird dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 gefolgt, dass beim Auftreten von Nullzellen beim Relativen Risiko und Odds Ratio den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren ist.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da der Endpunkt „Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse“ in Studie 204 nicht erfasst wurde.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien 204 und 213 wurden in Studienzentren auf den Philippinen, in Lettland, Estland, Südkorea, Peru, China, Japan, USA, Ägypten, Litauen, Moldawien und Südafrika durchgeführt. Die Versorgungskontexte in den Studienländern unterscheiden sich zum Teil vom deutschen Versorgungskontext. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen an der Studie teilnehmenden Bevölkerungsgruppen und den Patienten in Deutschland vor, die sich auf die Studienergebnisse auswirken könnten. Die heterogene Studienpopulation spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider. Die Mehrheit der in Deutschland an MDR-TB erkrankten Patienten stammt aus dem Ausland (Robert Koch-Institut (RKI), 2020). Darüber hinaus basiert die Zusammenstellung des Behandlungsschemas auf den WHO-Richtlinien (wie in Deutschland) sowie auf lokalen Richtlinien. Auch die verwendeten Medikamente sind dieselben wie in Deutschland, und das Regime wird auf der Grundlage des Resistenzprofils des Patienten individuell zusammengestellt. Die Wahl der Medikamente kann durch andere Faktoren wie die Erfahrung des behandelnden Arztes mit einem bestimmten Medikament oder die lokale Verfügbarkeit beeinflusst werden.

Heyckendorf et al. beschreiben in ihrer Publikation die deutsche Versorgungsrealität von 30 Patienten mit einer MDR-TB, die unter anderem mit Delamanid behandelt wurden. Einer der Studienorte in dieser Publikation ist eines der größten TB-Zentren Deutschlands und gleichzeitig das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien, das sich auf die Behandlung der MDR-TB spezialisiert hat (Robert Koch-Institut (RKI), 2021, Heyckendorf et al., 2018).

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus den im vorliegenden Dossier präsentierten Studien 204 und 213 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.7 Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
242-07-204	<p>Alle UEs und unmittelbar meldepflichtigen Ereignisse (engl. immediately reportable events = IREs) wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ende des Nachbehandlungszeitraums für den einzelnen Patienten erfasst und dokumentiert. Zu den Ausnahmen gehörten Schwangerschaft und SUEs, die als möglicherweise kausal mit dem Studienmedikament oder den Prüfverfahren in Zusammenhang stehend angesehen wurden und die über das Ende der Studie hinaus meldepflichtig blieben.</p> <p>Alle UEs wurden unter Verwendung der zum damaligen Zeitpunkt aktuellen Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 11.1) kodiert und nach bevorzugtem Begriff (PT) innerhalb jeder MedDRA-Systemorganklasse (SOC) dargestellt.</p> <p>Die Inzidenz der folgenden Ereignisse wurde für die weitere medizinische Analyse nach Behandlungsgruppe zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (engl. treatment-emergent adverse events = TEAEs) nach Schweregrad, - Potenziell mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende TEAEs, - TEAEs mit tödlichem Ausgang, - SUEs, und - Vorzeitige Abbrüche aufgrund von TEAEs. <p>Ein TEAE wurde als jedes UE definiert, das nach dem Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begann; oder wenn das Ereignis von Beginn an andauerte und sich verschlechterte, oder wenn es schwerwiegend war oder wurde, mit dem Studienmedikament zusammenhing oder zum Tod, Abbruch, Unterbrechung oder Reduzierung der Studientherapie führte.</p> <p>Die IREs für diese Studie umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SUEs (einschließlich Ereignisse mit QTcF > 500 msec) - UEs (schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend), die zu einem vorzeitigen Abbruch des Studienmedikaments führten. - Schwangerschaften bei Studienpatientinnen oder ihren Partnern. <p>Alle Ereignisse im Zusammenhang mit Überdosierung, Fehlgebrauch und Missbrauch. Dies schloss eine versehentliche Überdosierung durch den Prüfer oder den Patienten ein. Dazu gehörten auch alle derartigen Ereignisse, unabhängig davon, ob der Verlauf mit oder ohne Symptome war oder ob ein UE oder SUE resultierte. Diese Ereignisse können das Studienmedikament, andere Arzneimittel oder illegale Substanzen betroffen haben.</p>

Studie	Operationalisierung
242-09-213	<p>Alle aufgezeichneten UEs wurden nach SOC und PT gemäß MedDRA, Version 19.0 klassifiziert.</p> <p>Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind Ereignisse mit Startdatum und -zeit am oder nach dem Datum und der Uhrzeit der ersten Dosis des Studienmedikaments oder Ereignisse mit Startdatum und -zeit vor dem Datum und der Uhrzeit der ersten Dosis des Studienmedikaments, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments fortbestehen und vom Prüfarzt als schwerwiegend oder mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend bewertet wurden oder zum Abbruch, zur Unterbrechung, Dosisreduktion oder zum Tod geführt haben.</p> <p>Der Schweregrad aller UEs wurde als gering, mäßig oder schwer erfasst.</p> <p>Der Zusammenhang zwischen einem UE und der Behandlung wurde als in Zusammenhang stehend, möglicherweise in Zusammenhang stehend, unwahrscheinlich in Zusammenhang stehend oder nicht in Zusammenhang stehend bewertet.</p> <p>In einer Übersichtstabelle wurde die Anzahl der folgenden UEs zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle UEs - UE-Anzahlen - TEAEs - Potenziell mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende TEAEs - Schwerwiegende TEAEs - TEAEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten <p>Die IREs für diese Studie umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SUEs wie oben definiert. - UEs (schwerwiegend oder nicht schwerwiegend), die zu einem vorzeitigen Absetzen des Studienmedikaments führten. Dazu gehörte eine bestätigte QTcF-Intervall-Verlängerung mit einem absoluten Wert > 500 msec oder ein im Vergleich zum Ausgangswert verlängertes QTcF-Intervall, das von klinischen Symptomen begleitet wurde. - Jeder Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder der Alanin-Aminotransferase (ALT) ≥ 3 x obere Grenze der Norm (engl. upper limit of normal = ULN) mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins ≥ 2 x ULN. - Schwangerschaften wurden ebenfalls als IREs definiert; obwohl eine normale Schwangerschaft kein UE war, erforderte sie ein Absetzen des Studienmedikaments und wurde auf einem IRE-Formular an Otsuka gemeldet. Eine Schwangerschaft wurde nur dann als UE dokumentiert, wenn eine Abnormalität oder Komplikation auftrat. - Alle Ereignisse im Zusammenhang mit Überdosierung, Fehlgebrauch und Missbrauch. Dies schloss eine versehentliche Überdosierung durch den Prüfer oder den Patienten ein. Dazu gehörten auch alle derartigen Ereignisse, unabhängig davon, ob der Verlauf symptomlos war oder ob ein UE oder SUE resultierte. Diese Ereignisse können das Studienmedikament, andere Arzneimittel oder illegale Substanzen betroffen haben.
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; IRE: immediately reportable event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; msec: Millisekunde; PT: preferred term; QTcF: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall, korrigiert mit Fridericia-Formel; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event; ULN: upper limit of normal</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
242-07-204	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
242-09-213	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine Verblindung sowohl der Patienten als auch des behandelnden und auswertenden Personals war in den Studien 204 und 213 gegeben. Die doppelte Verblindung wurde während des gesamten Studienzeitraums durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten.

Die Ergebnisse der Analyse der Plasmaproben für die Delamanid-Konzentrationen der einzelnen Patienten wurden nicht an die Prüfzentren zurückgesandt und wurden allen Mitarbeitern, die an der Analyse und Auswertung der Studiendaten in unverblindeter Weise beteiligt waren, wie z. B. dem Datenmanagement und der Biostatistik, bis zum Abschluss der Datenbank nicht bekannt gegeben.

Unerwünschte Ereignisse sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt hinsichtlich der eindeutigen Definition unerwünschter Ereignisse keine Interpretationsspielräume zu. Jedoch ist aufgrund des breiten Nebenwirkungsprofils der in den Studien eingesetzten Medikamente für die Hintergrundbehandlung (OBR), insbesondere der injizierbaren Zweitlinienwirkstoffe, welche vor allem, aber nicht ausschließlich, Hörverlust, Nephrotoxizität und Vestibularis-Toxizität auslösen (World Health Organization (WHO), 2020b), die Ableitung der Kausalität der unerwünschten Ereignisse erschwert. Eine Zuordnung der unerwünschten Ereignisse zum Studienmedikament oder Placebo ist kaum möglich. Das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ wird daher für die Studien 204 und 213 als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie 242-07-204Kurze Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Eine Zusammenfassung der UEs unabhängig von der Kausalität ist in Tabelle 4-53 dargestellt. Mehr als 90 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe hatten TEAEs: 145 von 161 (90,1 %) Patienten in der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe, 149 von 160 (93,1 %) Patienten in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe und 149 von 160 (93,1 %) Patienten 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 (2,9 %) der Patienten brachen die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund eines UEs ab: 4 von 161 (2,5 %) Patienten in der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe, 6 von 160 (3,8 %) Patienten in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe und 4 von 160 (2,5 %) Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe.

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse – Studie 242-07-204 (ITT-Population)

Parameter	DLM 100 mg BID + OBR	DLM 200 mg BID + OBR	Gesamt DLM BID + OBR	Placebo + OBR	Gesamt	Vergleich Delamanid vs. Placebo		
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	Relatives Risiko ^b (95 %-KI) P-Wert ^b	Risiko- Differenz ^b (95 %-KI) P-Wert ^b	Odds Ratio ^b (95 %-KI) P-Wert ^b
Behandelte Patienten	161	160	321	160	481	-	-	-
Patiententage der Exposition mit dem Studienmedikament	8360	8425	16785	8536	25321	-	-	-
Patienten mit UEs	147 (91,3)	151 (94,4)	298 (92,8)	151 (94,4)	449 (93,3)	0,984 (0,937; 1,033) 0,5235	-0,015 (-0,061; 0,030) 0,5071	0,772 (0,349; 1,710) 0,5235
UEs	1798	2013	3811	1825	5636	-	-	-
Patienten mit TEAEs	145 (90,1)	149 (93,1)	294 (91,6)	149 (93,1)	443 (92,1)	0,984 (0,932; 1,038) 0,5566	-0,015 (-0,065; 0,034) 0,5437	0,804 (0,388; 1,665) 0,5566
TEAEs	1230	1471	2701	1343	4044	-	-	-
Patienten mit SUEs	16 (9,9)	20 (12,5)	36 (11,2)	14 (8,8)	50 (10,4)	1,282 (0,712; 2,306) 0,4044	0,024 (-0,031; 0,080) 0,3862	1,317 (0,689; 2,520) 0,4044

Parameter	DLM 100 mg BID + OBR	DLM 200 mg BID + OBR	Gesamt DLM BID + OBR	Placebo + OBR	Gesamt	Vergleich Delamanid vs. Placebo		
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	Relatives Risiko ^b (95 %-KI) P-Wert ^b	Risiko- Differenz ^b (95 %-KI) P-Wert ^b	Odds Ratio ^b (95 %-KI) P-Wert ^b
Patienten mit schweren TEAEs	9 (5,6)	10 (6,3)	19 (5,9)	8 (5,0)	27 (5,6)	1,195 (0,512; 2,793) 0,6802	0,009 (-0,033; 0,052) 0,6718	-1,195 (0,512; 2,793) 0,6802
Patienten, die die Studie aufgrund von TEAEs abbrachen	4 (2,5)	6 (3,8)	10 (3,1)	4 (2,5)	14 (2,9)	1,246 (0,397; 3,912) 0,7056	0,006 (-0,025; 0,037) 0,6951	1,254 (0,387; 4,062) 0,7056
<p>BID: bis in die (2 x täglich); DLM: Delamanid; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: optimized background treatment regimen; PT: preferred term; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>a: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der behandelten Patienten.</p> <p>b: Relatives Risiko, Risiko-Differenz und Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen, P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, berechnet mit R 4.1.1. Es wird dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 gefolgt, dass beim Auftreten von Nullzellen beim Relativen Risiko und Odds Ratio den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren ist.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden bei mehrfachem Auftreten eines bestimmten MedDRA-PTs einmal pro Patient und Begriff gezählt.</p>								

Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAEs)

Die am häufigsten berichteten TEAEs (berichtet bei mindestens 3 % der mit Delamanid BID + OBR behandelten Patienten und mit einer höheren Inzidenz als bei den mit Placebo + OBR behandelten Patienten) sind in Tabelle 4-54 zusammengefasst.

Der Prozentsatz der Patienten, bei denen mindestens ein TEAE auftrat, war in der Delamanid BID + OBR-Gruppe (294/321, 91,6 %) und in der Placebo + OBR-Gruppe (149/160, 93,1 %) insgesamt ähnlich. Bei den mit Delamanid behandelten Patienten hatten 145/161 (90,1 %) in der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe und 149/160 (93,1 %) in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe mindestens ein TEAE.

Die Inzidenzen der am häufigsten berichteten TEAEs waren im Allgemeinen ähnlich für Delamanid BID + OBR und Placebo + OBR (weniger als 5 % Unterschied zwischen den Gruppen), mit Ausnahme von Übelkeit (123/321, 38,3 % versus 53/160, 33,1 %); Erbrechen (106/321, 33,0 % versus 44/160, 27,5 %); Kopfschmerzen (77/321, 24,0 % versus 30/160, 18,8 %); und verlängertes QT-Intervall im EKG (37/321, 11,5 % versus 6/160, 3,8 %). Für alle diese

Ereignisse war die Inzidenz in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR größer als in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR.

Die Inzidenzen der am häufigsten berichteten TEAEs waren auch zwischen den Gruppen Delamanid 100 mg BID + OBR und 200 mg BID + OBR im Allgemeinen ähnlich (weniger als 5 % Unterschied zwischen den Gruppen), mit Ausnahme von Dyspepsie (6/161, 3,7 % versus 14/160, 8,8 %); Erbrechen (48/161, 29,8 % versus 58/160, 36,3 %); Anorexie (23/161, 14,3 % versus 34/160, 21,3 %); Hypokaliämie (20/161, 12,4 % versus 31/160, 19,4 %); Depression (4/161, 2,5 % versus 13/160, 8,1 %); Schlaflosigkeit (42/161, 26,1 % versus 51/160, 31,9 %); und Hyperhidrose (9/161, 5,6 % versus 17/160, 10,6 %).

Die Inzidenz psychotischer Störungen war gering (≤ 5 %) und war in den beiden Behandlungsgruppen Delamanid BID + OBR und Placebo + OBR ähnlich. Darüber hinaus sind die TEAEs Hypokaliämie, Hypoästhesie, Parästhesie und Tremor bekannte Nebenwirkungen von OBR, das allen Patienten in der Studie verabreicht wurde, und jede dieser TEAEs trat mit ähnlicher Inzidenz in der gesamten Delamanid BID + OBR- und Placebo + OBR-Gruppe auf, wobei die Inzidenzen zwischen 5 % und 16 % lagen. Retikulozytose trat ebenfalls mit ähnlicher Inzidenz in der Delamanid- und der Placebo-Gruppe auf (12 % bzw. 11 %).

Die meisten TEAEs waren von geringer oder mäßiger Intensität.

Tabelle 4-54: Am häufigsten berichtete TEAEs mit einer Inzidenz von $\geq 3\%$ in der gesamten Delamanid BID + OBR-Gruppe und häufiger als in der Placebo + OBR-Gruppe – Studie 242-07-204 (ITT-Population)

SOC PT	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161) ^a	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160) ^a	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321) ^a	Placebo + OBR (n = 160) ^a	Gesamt (n = 481) ^a
Patienten mit jedwedem TEAE ^b	145 (90,1)	149 (93,1)	294 (91,6)	149 (93,1)	443 (92,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Retikulozytose	19 (11,8)	20 (12,5)	39 (12,1)	17 (10,6)	56 (11,6)
Herzerkrankungen					
Palpitationen	13 (8,1)	20 (12,5)	33 (10,3)	10 (6,3)	43 (8,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Tinnitus	16 (9,9)	22 (13,8)	38 (11,8)	12 (7,5)	50 (10,4)
Augenerkrankungen					
Verschwommenes Sehen	12 (7,5)	15 (9,4)	27 (8,4)	9 (5,6)	36 (7,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Bauchbeschwerden	7 (4,3)	8 (5,0)	15 (4,7)	5 (3,1)	20 (4,2)
Abdominale Distension	5 (3,1)	9 (5,6)	14 (4,4)	5 (3,1)	19 (4,0)
Bauchschmerzen	16 (9,9)	12 (7,5)	28 (8,7)	11 (6,9)	39 (8,1)
Schmerzen im Unterbauch	4 (2,5)	11 (6,9)	15 (4,7)	7 (4,4)	22 (4,6)
Schmerzen im Oberbauch	41 (25,5)	36 (22,5)	77 (24,0)	38 (23,8)	115 (23,9)
Dyspepsie	6 (3,7)	14 (8,8)	20 (6,2)	6 (3,8)	26 (5,4)
Übelkeit	58 (36,0)	65 (40,6)	123 (38,3)	53 (33,1)	176 (36,6)
Magenbeschwerden	3 (1,9)	7 (4,4)	10 (3,1)	3 (1,9)	13 (2,7)
Erbrechen	48 (29,8)	58 (36,3)	106 (33,0)	44 (27,5)	150 (31,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Asthenie	20 (12,4)	27 (16,9)	47 (14,6)	20 (12,5)	67 (13,9)
Brustschmerz	16 (9,9)	13 (8,1)	29 (9,0)	7 (4,4)	36 (7,5)
Unwohlsein	12 (7,5)	16 (10,0)	28 (8,7)	12 (7,5)	40 (8,3)
Untersuchungen					
Atemgeräusche abnormal	7 (4,3)	5 (3,1)	12 (3,7)	5 (3,1)	17 (3,5)
QT-Intervall im EKG verlängert	16 (9,9)	21 (13,1)	37 (11,5)	6 (3,8)	43 (8,9)

SOC PT	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161) ^a	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160) ^a	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321) ^a	Placebo + OBR (n = 160) ^a	Gesamt (n = 481) ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Anorexie	23 (14,3)	34 (21,3)	57 (17,8)	24 (15,0)	81 (16,8)
Hypokaliämie	20 (12,4)	31 (19,4)	51 (15,9)	24 (15,0)	75 (15,6)
Erkrankungen des Nervensystems					
Kopfschmerzen	36 (22,4)	41 (25,6)	77 (24,0)	30 (18,8)	107 (22,2)
Hypoästhesie	12 (7,5)	7 (4,4)	19 (5,9)	8 (5,0)	27 (5,6)
Parästhesie	17 (10,6)	20 (12,5)	37 (11,5)	12 (7,5)	49 (10,2)
Tremor	19 (11,8)	16 (10,0)	35 (10,9)	13 (8,1)	48 (10,0)
Psychiatrische Erkrankungen					
Angst	9 (5,6)	12 (7,5)	21 (6,5)	5 (3,1)	26 (5,4)
Depression	4 (2,5)	13 (8,1)	17 (5,3)	5 (3,1)	22 (4,6)
Schlaflosigkeit	42 (26,1)	51 (31,9)	93 (29,0)	42 (26,3)	135 (28,1)
Psychotische Störung	6 (3,7)	8 (5,0)	14 (4,4)	4 (2,5)	18 (3,7)
Unruhe	8 (5,0)	5 (3,1)	13 (4,0)	4 (2,5)	17 (3,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Husten	8 (5,0)	8 (5,0)	16 (5,0)	7 (4,4)	23 (4,8)
Dyspnoe	3 (1,9)	8 (5,0)	11 (3,4)	5 (3,1)	16 (3,3)
Oropharyngeale Schmerzen	5 (3,1)	9 (5,6)	14 (4,4)	6 (3,8)	20 (4,2)
Reizung des Rachens	5 (3,1)	8 (5,0)	13 (4,0)	0 (0,0)	13 (2,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Hyperhidrose	9 (5,6)	17 (10,6)	26 (8,1)	8 (5,0)	34 (7,1)
BID: bis in die (2 x täglich); EKG: Elektrokardiogramm; OBR: optimized background treatment regimen; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event a: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der behandelten Patienten. b: Patienten mit UEs in mehreren Systemorganklassen wurden nur einmal zur Gesamtzahl gezählt.					

TEAEs, die möglicherweise in ursächlichem Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen

Die am häufigsten berichteten potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAEs (berichtet bei mindestens 3 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe) sind in Tabelle 4-55 dargestellt.

Die Inzidenz der am häufigsten berichteten potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAEs war im Allgemeinen ähnlich für Delamanid BID + OBR und Placebo + OBR (weniger als 5 % Unterschied zwischen den Gruppen), mit Ausnahme des verlängerten QT-Intervalls im EKG (23/321, 7,2 % versus 2/160, 1,3 %). Die Inzidenzen der häufigsten potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAEs waren in den Delamanid-Dosisgruppen 100 und 200 mg BID + OBR ähnlich.

Tabelle 4-55: Häufigste TEAEs, die vom Prüfer als potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurden, mit einer Inzidenz von ≥ 3 % in jeder Behandlungsgruppe – Studie 242-07-204 (ITT-Population)

SOC PT	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161) ^a	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160) ^a	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321) ^a	Placebo + OBR (n = 160) ^a	Gesamt (n = 481) ^a
Patienten mit jedwedem potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAE ^b	62 (38,5)	65 (40,6)	127 (39,6)	57 (35,6)	184 (38,3)
Herzerkrankungen					
Palpitationen	2 (1,2)	8 (5,0)	10 (3,1)	4 (2,5)	14 (2,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Übelkeit	6 (3,7)	7 (4,4)	13 (4,0)	6 (3,8)	19 (4,0)
Erbrechen	10 (6,2)	5 (3,1)	15 (4,7)	2 (1,3)	17 (3,5)
Untersuchungen					
QT-Intervall im EKG verlängert	10 (6,2)	13 (8,1)	23 (7,2)	2 (1,3)	25 (5,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Anorexie	1 (0,6)	3 (1,9)	4 (1,2)	5 (3,1)	9 (1,9)
Hypokaliämie	6 (3,7)	2 (1,3)	8 (2,5)	3 (1,9)	11 (2,3)
Erkrankungen des Nervensystems					
Schwindel	4 (2,5)	7 (4,4)	11 (3,4)	6 (3,8)	17 (3,5)
Kopfschmerzen	3 (1,9)	5 (3,1)	8 (2,5)	5 (3,1)	13 (2,7)
Schläfrigkeit	7 (4,3)	4 (2,5)	11 (3,4)	6 (3,8)	17 (3,5)

SOC PT	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161) ^a	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160) ^a	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321) ^a	Placebo + OBR (n = 160) ^a	Gesamt (n = 481) ^a
Psychiatrische Erkrankungen					
Schlaflosigkeit	13 (8,1)	19 (11,9)	32 (10,0)	9 (5,6)	41 (8,5)
<p>BID: bis in die (2 x täglich); EKG: Elektrokardiogramm; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: optimized background treatment regimen; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Patienten wurden bei mehrfachem Auftreten eines bestimmten MedDRA-PTs für das schwerwiegendste UE einmal, pro Laufzeit, gezählt.</p> <p>Potenziell in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende UEs umfassten diejenigen, die als in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend oder möglicherweise in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend klassifiziert wurden.</p> <p>a: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der behandelten Patienten.</p> <p>b: Patienten mit UEs in mehreren Systemorganklassen wurden nur einmal zur Gesamtzahl gezählt.</p>					

Todesfälle

In Studie 204 trat ein Todesfall aufgrund eines TEAE auf:

Patientin 001-2023, 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.

Des Weiteren war der BMI der Patientin zu Beginn der Behandlung mit < 13,0 sehr niedrig, was auf ein deutlich fortgeschrittenes Stadium der TB-Erkrankung hindeutet. Die Anti-TB-Behandlung zu Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament umfasste Kanamycin, Ofloxacin, Cycloserin und Prothionamid. An Tag 1 trat bei der Patientin ein SUE in Form einer Hypokaliämie auf, mit einem Kaliumspiegel von 3,2 mmol/l, der sich am Tag 7 progressiv auf Kaliumspiegel von 2,0 und 1,9 mmol/l verschlechterte. Am 7. Tag trat bei der Patientin ein SUE in Form einer sich verschlimmernden Anämie, Sinustachykardie und Verlängerung des QT-Intervalls (korrigiert mit der Bazett-Formel) auf. Der Prüfarzt vermutete eine Hypokaliämie als Auslöser für dieses Ereignis. Ebenfalls an Tag 7 trat bei der Patientin ein SUE in Form eines Atemstillstands auf.

Die Patientin wurde intubiert und musste wegen Hypotonie behandelt werden. Am 8. Tag erlitt die Patientin einen Herzstillstand und starb. Die Todesursache war respiratorisches Versagen.

Bei der Patientin gab es keine früheren Ereignisse mit Atemwegsbeeinträchtigung/-versagen, die auf ihre TB zurückzuführen waren. Die Patientin erhielt bis zum Tag des Todes OBR und Delamanid wurde an Tag 6 abgesetzt. Der Prüfarzt hielt es für unwahrscheinlich, dass all diese Ereignisse mit dem Studienmedikament in Zusammenhang standen.

Schwerwiegende TEAEs

Die Inzidenzen aller SUEs für diese Studie sind in Tabelle 4-56 nach Systemorganklasse und MedDRA-PT zusammengefasst.

Die Gesamtinzidenz der SUEs war in der Gesamtgruppe Delamanid BID + OBR (36/321, 11,2 %) etwas höher als in der Placebo + OBR-Gruppe (14/160, 8,8 %). Die Inzidenzen der einzelnen SUEs waren im Allgemeinen ähnlich für die Gesamt-Delamanid-BID + OBR- und Placebo + OBR-Gruppe (kein Unterschied zwischen den Gruppen von mehr als 1 %), mit Ausnahme von verlängertem QT-Intervall im EKG (16/321, 5,0 % bzw. 3/160, 1,9 %).

Die SUEs mit verlängertem QT-Intervall wurden vom Prüfarzt bei 9 der 16 mit Delamanid + OBR behandelten Patienten als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. Die Inzidenz von verlängertem QT-Intervall schien mit steigender Dosis von Delamanid zuzunehmen: 7 von 161 (4,3 %) Patienten in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR und 9 von 160 (5,6 %) Patienten in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR, verglichen mit 3 von 160 (1,9 %) Patienten unter Placebo + OBR. Von diesen wurden bei 5 Patienten in der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe und bei 4 Patienten in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe die SUEs als potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet; in der Placebo + OBR-Gruppe wurde kein SUE als potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Form von Hypokaliämie wurden für 2 Patienten (Patienten 001-2023 und 017-1312) in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe berichtet (keiner von beiden wurde vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet). Bei diesen Patienten sanken die Kaliumwerte auf 1,9 mmol/l bei Patient 001-2023 und 2,25 mmol/l bei Patient 017-1312. Es wurden keine SUEs in Form von Hypokaliämie in der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe oder der Placebo + OBR-Gruppe berichtet.

Tabelle 4-56: Schwerwiegende TEAEs – Studie 242-07-204 (ITT-Population)

SOC PT	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161) ^a	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160) ^a	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321) ^a	Placebo + OBR (n = 160) ^a	Gesamt (n = 481) ^a
Patienten mit jedwedem TEAE ^b	16 (9,9)	20 (12,5)	36 (11,2)	14 (8,8)	50 (10,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Anämie	3 (1,9)	2 (1,3)	5 (1,6)	1 (0,6)	6 (1,2)
Leukopenie	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Thrombozytopenie	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Herzerkrankungen					
Sinustachykardie	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Taubheit	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Beschwerden im Brustbereich	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Leber- und Gallenerkrankungen					
Hepatitis	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)	1 (0,6)	3 (0,6)
Leberstörung	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Infektion der unteren Atemwege	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Oropharyngeale Candidiasis	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Sturz	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)

SOC PT	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161) ^a	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160) ^a	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321) ^a	Placebo + OBR (n = 160) ^a	Gesamt (n = 481) ^a
Untersuchungen					
QT-Intervall im EKG verlängert	7 (4,3)	9 (5,6)	16 (5,0)	3 (1,9)	19 (4,0)
T-Welle im EKG abnormal	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Hypoglykämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Hypokaliämie	0 (0,0)	2 (1,3)	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems					
Synkope	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,6)	2 (0,4)
Psychiatrische Erkrankungen					
Agitation	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Angst	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Wahnhafte Störung, Typ Verfolgungswahn	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Halluzination	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Halluzination, auditiv	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Beziehungsideen	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Mentale Störung	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Psychotische Störung	2 (1,2)	2 (1,3)	4 (1,2)	3 (1,9)	7 (1,5)
Schizophrenie, paranoider Typ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Suizidale Gedanken	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Nierenversagen	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Hämoptyse	3 (1,9)	1 (0,6)	4 (1,2)	2 (1,3)	6 (1,2)
Hydropneumothorax	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Pneumothorax	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,6)	2 (0,4)
Atemversagen	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)

SOC PT	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161) ^a	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160) ^a	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321) ^a	Placebo + OBR (n = 160) ^a	Gesamt (n = 481) ^a
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
allergische Dermatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Gefäßerkrankungen					
Hämatom	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Hypotonie	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
BID: bis in die (2 x täglich); EKG: Elektrokardiogramm; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: optimized background treatment regimen; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event Patienten werden einmal, pro Begriff, für das schwerste bei mehrfachem Auftreten eines bestimmten MedDRA-PTs gezählt. a: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der behandelten Patienten. b: Patienten mit UEs in mehreren Systemorganklassen wurden nur einmal zur Gesamtzahl gezählt.					

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten

Die Inzidenzen aller TEAEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, sind in Tabelle 4-57 nach Systemorganklasse und MedDRA-PT zusammengefasst.

Die Prozentsätze der Patienten, die die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund von TEAEs abbrachen, waren in den Gruppen Delamanid BID + OBR und Placebo + OBR insgesamt ähnlich (10/321, 3,1 % bzw. 4/160, 2,5 %). Keines der TEAEs, das zum Absetzen des Studienmedikaments führten, wurden bei mehr als einem Patienten gemeldet, mit Ausnahme von psychotischen Störungen, die bei 3 Patienten auftraten: 2 Patienten, die Delamanid 200 mg BID + OBR erhielten (Patienten 001-2036 und 002-1005) und 1 Patient, der Placebo + OBR erhielt (Patient 001-1046).

Tabelle 4-57: TEAEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten – Studie 242-07-204 (ITT-Population)

SOC PT	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161) ^a	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160) ^a	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321) ^a	Placebo + OBR (n = 160) ^a	Gesamt (n = 481) ^a
Patienten mit jedwedem TEAE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte ^b	4 (2,5)	6 (3,8)	10 (3,1)	4 (2,5)	14 (2,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Leukopenie	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Thrombozytopenie	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)

SOC PT	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161) ^a	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160) ^a	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321) ^a	Placebo + OBR (n = 160) ^a	Gesamt (n = 481) ^a
Leber- und Gallenerkrankungen					
Hepatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems					
Synkope	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen					
Aggression	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Dysphorie	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Mentale Störung	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Psychotische Störung	0 (0,0)	2 (1,3)	2 (0,6)	1 (0,6)	3 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Atemversagen	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
allergische Dermatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Erythema nodosum	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Ausschlag generalisiert	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
BID: bis in die (2 x täglich); EKG: Elektrokardiogramm; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: optimized background treatment regimen; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event Patienten werden einmal, pro Begriff, für das schwerste bei mehrfachem Auftreten eines bestimmten MedDRA-PTs gezählt. a: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der behandelten Patienten. b: Patienten mit UEs in mehreren Systemorganklassen wurden nur einmal zur Gesamtzahl gezählt.					

Andere unerwünschte Ereignisse

Die Inzidenzen von TEAEs in dieser Studie wurden auch auf Subgruppenunterschiede nach Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre), Geschlecht, Ethnizität und Region untersucht. Kein Patient war ≥ 65 Jahre alt; daher wurde diese Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

Die Gesamthäufigkeit von TEAEs war in der gesamten Delamanid + OBR-Gruppe bei Frauen größer als bei Männern (103/108, 95,4 % bei Frauen und 191/213, 89,7 % bei Männern), genau wie in der Placebo + OBR-Gruppe (48/49, 98,0 % bei Frauen und 101/111, 91,0 % bei Männern). Für die geschlechtsspezifischen Untergruppen waren die Unterschiede in der TEAE-Inzidenz von ≥ 5 % zwischen den Untergruppen der Delamanid BID + OBR-Gruppe, in denen die Inzidenz ebenfalls höher war als in der Placebo + OBR-Gruppe, wie folgt:

Bei Frauen in der Delamanid BID + OBR-Gruppe traten die folgenden TEAEs häufiger auf als bei Männern in der Delamanid BID + OBR-Gruppe und bei Frauen in der Placebo + OBR-Gruppe (die Ergebnisse sind dargestellt als Frauen versus Männer in der Delamanid BID + OBR-Gruppe, versus Frauen in der Placebo + OBR-Gruppe): Retikulozytose (19,4 % versus 8,5 % versus 6,1 %), Palpitationen (15,7 % versus 7,5 % versus 10,2 %), verschwommenes Sehen (12,0 % versus 6,6 % versus 6,1 %), Schmerzen im Oberbauch (30,6 % versus 20,7 % versus 26,5 %), Schmerzen im Unterbauch (8,3 % versus 2,8 % versus 8,2 %), Übelkeit (43,5 % versus 35,7 % versus 40,8 %), Erbrechen (38,9 % versus 30,0 % versus 28,6 %), Asthenie (18,5 % versus 12,7 % versus 12,2 %) und Tremor (16,7 % versus 8,0 % versus 10,2 %).

Bei Männern in der Gruppe Delamanid BID + OBR war die Inzidenz von Fieber höher (10,3 %) als bei Frauen in der Delamanid BID + OBR-Gruppe (4,6 %) und bei Männern in der Placebo + OBR-Gruppe (9,9 %).

Nach regionalen Untergruppen wurden TEAEs bei einem höheren Prozentsatz der Patienten in Südostasien als in den anderen Regionen berichtet. In Südostasien traten bei allen Patienten in der Gruppe Delamanid BID + OBR (96/96, 100 %) und in der Gruppe Placebo + OBR (54/54, 100 %) TEAEs auf, während in den anderen Regionen der Prozentsatz der Patienten mit TEAEs in den Gruppen Delamanid BID + OBR bzw. Placebo + OBR bei 70/86 (81,4 %) und 39/47 (83,0 %) in Amerika, 64/72 (88,9 %) und 33/34 (97,1 %) in Nordostasien und 64/67 (95,5 %) und 23/25 (92,0 %) in Europa/Mittelmeerraum lag.

Elektrokardiogramm

Zeitangepasste EKG-Analyse

Die primäre EKG-Analyse war die zeitlich angepasste QTcF-Veränderung an Tag 56 gegenüber dem Ausgangswert (Tag -1). Diese Analyse wurde an der EKG-Analysepopulation durchgeführt, die 161 Patienten bzw. 160 Patienten in den Gruppen Delamanid 100 mg und 200 mg BID + OBR und 160 Patienten in der Gruppe Placebo + OBR umfasste.

Tabelle 4-58 fasst die mittleren zeitlich angepassten Unterschiede im QTcF und die zweiseitigen 90 %-KIs in msec für jede Behandlung an den Tagen 14, 28 und 56 zusammen und zeigt die Placebo- und Baseline-korrigierte (Delta-Delta-Analyse) für jede Delamanid BID + OBR-Dosisgruppe im Vergleich zu Placebo + OBR. Die meisten Patienten erhielten zu Beginn der Studie OBR; daher stellen die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert den Nettoeffekt von Delamanid oder Placebo dar.

In der zeitlich angepassten Analyse für den QTcF-Endpunkt zeigte Delamanid eine progressive Verlängerung der QTcF-Dauer von Tag 1 bis Tag 56. Die oberen KIs für die Gruppen Delamanid 100 mg BID + OBR und 200 mg BID + OBR stiegen von 11 bzw. 14 msec an Tag 14 auf 12 bzw. 17 msec an Tag 28 und dann auf 16 bzw. 19 msec an Tag 56 (Tabelle 4-58). Das größte Ausmaß des Effekts an Tag 56 war eine Veränderung von 13 msec (10 bis 16 msec) in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR gegenüber Placebo + OBR und eine Veränderung von 16 msec (12 bis 19 msec) in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR gegenüber Placebo

+ OBR. Dies zeigt eine QTc-Dosisbeziehung und ein Signal für eine Wirkung auf die kardiale Repolarisation. Die Wirkung von Placebo + OBR allein betrug an Tag 56 über die Zeitpunkte hinweg -1 bis +5 msec.

Tabelle 4-58: Zeitangepasste Unterschiede in der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der QTcF während des Behandlungszeitraums – Studie 242-07-204 (EKG-Analyse-Population)

Parameter (Einheiten)	Besuch	Stunde	Delamanid 100 mg	Delamanid 200 mg
			BID + OBR vs. Placebo + OBR	BID + OBR vs. Placebo + OBR
			Mittelwert (90 %- KI) ^a	Mittelwert (90 %- KI) ^a
QTcF (msec)	Tag 1	2h nach der Dosis	0,0 (-1,90; 1,87)	1,2 (-0,56; 3,05)
		3h nach der Dosis	3,1 (1,05; 5,14)	1,9 (0,01; 3,86)
		4h nach der Dosis	2,6 (0,49; 4,76)	1,2 (-0,89; 3,27)
		10h nach der Dosis	2,1 (-0,22; 4,49)	2,9 (0,63; 5,20)
		12h nach der Dosis	2,7 (0,40; 5,03)	1,0 (-1,29; 3,28)
		24h nach der Dosis	1,1 (-1,85; 4,15)	2,0 (-1,07; 4,99)
QTcF (msec)	Tag 14	2h nach der Dosis	7,2 (4,57; 9,75)	8,5 (5,81; 11,19) ^b
		3h nach der Dosis	7,9 (5,22; 10,48) ^b	8,0 (5,38; 10,59) ^b
		4h nach der Dosis	6,9 (4,24; 9,54)	7,3 (4,63; 10,01) ^b
		10h nach der Dosis	7,6 (4,51; 10,63) ^b	8,6 (5,58; 11,60) ^b
		12h nach der Dosis	6,4 (3,74; 9,14)	7,7 (5,12; 10,23) ^b
		24h nach der Dosis	5,8 (2,92; 8,74)	10,7 (7,86; 13,60) ^b
QTcF (msec)	Tag 28	2h nach der Dosis	6,2 (3,21; 9,12)	10,0 (6,97; 13,04) ^b
		3h nach der Dosis	6,0 (2,87; 9,12)	11,3 (8,40; 14,13) ^b
		4h nach der Dosis	8,4 (5,56; 11,16) ^b	11,2 (8,36; 13,98) ^b
		10h nach der Dosis	9,0 (6,26; 11,73) ^b	12,9 (10,04; 15,72) ^b
		12h nach der Dosis	8,7 (5,85; 11,48) ^b	11,4 (8,41; 14,32) ^b
		24h nach der Dosis	7,6 (4,68; 10,51) ^b	13,9 (10,99; 16,89) ^b

Parameter (Einheiten)	Besuch	Stunde	Delamanid 100 mg	Delamanid 200 mg
			BID + OBR vs. Placebo + OBR Mittelwert (90 %- KI) ^a	BID + OBR vs. Placebo + OBR Mittelwert (90 %- KI) ^a
QTcF (msec)	Tag 56	2h nach der Dosis	12,3 (9,34; 15,25) ^b	15,1 (11,87; 18,29) ^b
		3h nach der Dosis	13,1 (10,14; 16,14) ^b	15,1 (12,13; 18,00) ^b
		4h nach der Dosis	11,9 (8,76; 14,96) ^b	14,4 (11,20; 17,57) ^b
		10h nach der Dosis	11,3 (8,09; 14,45) ^b	15,6 (12,45; 18,76) ^b
		12h nach der Dosis	13,0 (9,80; 16,19) ^b	14,1 (10,99; 17,28) ^b
		24h nach der Dosis	12,0 (8,75; 15,32) ^b	14,9 (11,64; 18,10) ^b
BID: bis in die (2 x täglich); EKG: Elektrokardiogramm; KI: Konfidenzintervall; OBR: optimized background treatment regimen; msec: Millisekunde; QTcF: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall, korrigiert mit Fridericia-Formel Anmerkung: Jeder der 6 Standard-12-Kanal-EKG-Werte an Tag -1 wurde als Ausgangswert für die Messungen in den entsprechenden Stunden nach der Dosis behandelt. a: Punkt- und 90 %-KI-Schätzungen der mittleren zeitangepassten Unterschiede wurden mit dem t-Test ermittelt. b: Zeigt die obere Grenze des 90 %-KI des mittleren zeitangepassten Unterschieds bei QTc > 10 msec an.				

Tabelle 4-59 fasst die Häufigkeit potenziell klinisch bedeutsamer kategorischer Veränderungen der EKG-Ergebnisse an Tag 56 zusammen.

An Tag 56 gab es ein Ungleichgewicht zwischen der gesamten Delamanid BID + OBR-Gruppe und der Placebo + OBR-Gruppe hinsichtlich der Häufigkeit kategorischer Veränderungen in QTcB und QTcF. Bei QTcF hatte kein Patient einen neuen Beginn von QTcF > 500 msec, aber 5 von 321 Patienten (1,5 %) in der gesamten Delamanid BID + OBR-Gruppe (alle in der 200 mg BID + OBR-Gruppe) hatten einen neuen Beginn von QTcF > 480 msec gegenüber einem von 160 Patienten (0,6 %) in der Placebo + OBR-Gruppe. Bei 47 von 321 Patienten (14,6 %) in der Gesamtgruppe Delamanid BID + OBR kam es zu einem neuen Auftreten von QTcF > 450 msec gegenüber 10 von 160 Patienten (6,2 %) unter Placebo + OBR. Insgesamt 11 von 321 Patienten (3,4 %) in der Gesamtgruppe Delamanid BID + OBR wiesen eine Veränderung im QTcF von > 60 msec auf, gegenüber 0 % unter Placebo + OBR. Das unspezifische Ausreißerkriterium einer Veränderung von 30 bis 60 msec gegenüber dem Ausgangswert zeigte, dass 129 von 321 Patienten (40,1 %) in der Gruppe Delamanid BID + OBR diese Veränderung des QTcF aufwiesen, verglichen mit 25 von 160 Patienten (15,6 %) unter Placebo + OBR.

Während es an Tag 56 keine Ereignisse mit einem neu auftretenden QTcF > 500 msec gab, traten 2 solcher Ereignisse zu anderen Zeitpunkten der Studie auf. Ein Patient in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR hatte an Tag 14 ein QTcF von 510 msec, ausgehend von einem QTcF von 421 msec zu Studienbeginn). Ein zweiter Patient in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR hatte bei einem außerplanmäßigen Besuch (etwa 6 Wochen nach Beginn der Behandlung) ein QTcF von 501 msec, verglichen mit einem Ausgangswert von 417 msec. Diese beiden Ereignisse wurden als SUEs gemeldet. Der Prüfarzt hielt es beim ersten Patienten für

möglich und beim zweiten Patienten für unwahrscheinlich, dass das Ereignis in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stand. Für beide Ereignisse wurden keine Maßnahmen bezüglich des Studienmedikaments ergriffen, und beide Ereignisse klangen ab.

Insgesamt waren TEAEs mit QT/QTc-Verlängerung bei einzelnen Patienten in den Behandlungsgruppen mit Delamanid BID + OBR (16/161, 9,9 % der Patienten in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR; 21/160, 13,1 % der Patienten in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR) im Vergleich zur Gruppe Placebo + OBR (6/160, 3,8 % der Patienten) häufiger.

Weitere gemeldete EKG-bezogene TEAEs bei Patienten, die mit Delamanid BID + OBR behandelt wurden, waren eine ST-Strecken-Senkung im EKG (3 Patienten), eine ST-Strecken-Anomalie im EKG (1 Patient) und eine abnormale T-Welle im EKG (1 Patient). Die Ereignisse der QT-Intervall-Verlängerung im EKG schienen dosisabhängig zu sein und waren nicht mit klinischen Anzeichen/Symptomen (z. B. Herzrhythmusstörungen, Synkopen oder Krampfanfällen) verbunden.

Tabelle 4-59: Inzidenz potenziell klinisch bedeutsamer kategorischer Veränderungen der Sicherheitselektrokardiogrammergebnisse an Tag 56 – Studie 242-07-204 (EKG-Analyse-Population)

Klassifikation	Kategorie	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161)^a	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160)^a	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321)^a	Placebo + OBR (n = 160)^a	Gesamt (n = 481)^a
Ventrikuläre Frequenz (HF), Ausreißer	Bemerkenswerte Rückgänge ^b	0 (0,0)	2 (1,2)	2 (0,6)	1 (0,6)	3 (0,6)
	Bemerkenswerte Steigerungen ^c	2 (1,2)	4 (2,5)	6 (1,8)	6 (3,7)	12 (2,4)
PR, Ausreißer	Bemerkenswerte Veränderungen ^d	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
QRS, Ausreißer	Bemerkenswerte Veränderungen ^e	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
QT	Neues Auftreten > 500 msec ^f	0 (0,0)	3 (1,8)	3 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,6)
QTcB	Neues Auftreten > 500 msec ^f	2 (1,2)	2 (0,0)	4 (0,0)	2 (1,2)	6 (0,0)
	Neues Auftreten > 480 msec ^f	12 (7,4)	13 (8,1)	25 (7,7)	5 (3,1)	30 (6,2)
	Neues Auftreten > 450 msec ^f	63 (39,1)	60 (37,5)	123 (38,3)	31 (19,3)	154 (32,0)
	Veränderung ≥ 30, ≤ 60 msec	59 (36,6)	71 (44,3)	130 (40,5)	28 (17,5)	158 (32,8)
	Veränderung > 60 msec	2 (1,2)	5 (3,1)	7 (2,1)	1 (0,6)	8 (1,6)

Klassifikation	Kategorie	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 161) ^a	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 160) ^a	Gesamt Delamanid BID + OBR (n = 321) ^a	Placebo + OBR (n = 160) ^a	Gesamt (n = 481) ^a
QTcF	Neues Auftreten > 500 msec ^f	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Neues Auftreten > 480 msec ^f	0 (0,0)	5 (3,1)	5 (1,5)	1 (0,6)	6 (1,2)
	Neues Auftreten > 450 msec ^f	25 (15,5)	22 (13,7)	47 (14,6)	10 (6,2)	57 (11,8)
	Veränderung $\geq 30, \leq 60$ msec	58 (36,0)	71 (44,3)	129 (40,1)	25 (15,6)	154 (32,0)
	Veränderung > 60 msec	5 (3,1)	6 (3,7)	11 (3,4)	0 (0,0)	11 (2,2)
U-Wellen	Neue abnormale U-Wellen	2 (1,2)	1 (0,6)	3 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,6)
ST-Strecke	Neue ST-Strecken-Veränderungen	4 (2,4)	1 (0,6)	5 (1,5)	3 (1,8)	8 (1,6)
T-Wellen	Neue T-Wellen-Veränderungen	18 (11,1)	17 (10,6)	35 (10,9)	8 (5,0)	43 (8,9)
Rhythmus	Neuer abnormaler Rhythmus	15 (9,3)	17 (10,6)	32 (9,9)	28 (17,5)	60 (12,4)
Rechtsschenkelblock, Linksschenkelblock, Myokardinfarkt	Neuer Rechtsschenkelblock, Linksschenkelblock, Myokardinfarkt	4 (2,4)	6 (3,7)	10 (3,1)	12 (7,5)	22 (4,5)
Arrhythmie	Neue Arrhythmie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>BID: bis in die (2 x täglich); bpm: beats per minute; EKG: Elektrokardiogramm; HF: Herzfrequenz; KI: Konfidenzintervall; OBR: optimized background treatment regimen; msec: Millisekunde; QTcB: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall, korrigiert mit der Bazett-Formel; QTcF: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall, korrigiert mit Fridericia-Formel</p> <p>Anmerkung: Als Ausgangswert wurde der Durchschnitt der an Tag -1 aufgenommenen EKGs definiert.</p> <p>a: Die Prozentzahlen basieren auf der Anzahl der behandelten Patienten.</p> <p>b: ≥ 25 % Rückgang gegenüber dem Ausgangswert und Herzfrequenz < 50 bpm.</p> <p>c: ≥ 25 % Anstieg gegenüber dem Ausgangswert und Herzfrequenz > 100 bpm.</p> <p>d: ≥ 25 % Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, wenn PR > 200 msec.</p> <p>e: ≥ 25 % Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, wenn QRS > 100 msec.</p> <p>f: Neuauftreten (> 450, 480, 500 msec) von QT, QTcB oder QTcF bedeutet, dass der Patient während des Behandlungszeitraums einen Wert von > 450, 480 und 500 msec erreicht hat, jedoch nicht bei einer der Ausgangskontrollen.</p>						

Studie 242-09-213Kurze Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Insgesamt traten bei 501 von 511 (98,0 %) Patienten TEAEs auf. Die Inzidenz von TEAEs war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (336 von 341 [98,5 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 165 von 170 [97,1 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe). Es gab 136 von 511 (26,6 %) Patienten mit schwerwiegenden TEAEs, und die Inzidenz war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (89 von 341 [26,1%] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 47 von 170 [27,6 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe). Insgesamt brachen 11 von 511 (2,2 %) Patienten die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund von UEs ab, wobei die Häufigkeit in beiden Behandlungsgruppen ähnlich war (8 von 341 [2,3 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 3 von 170 [1,8 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe). Insgesamt 21 von 511 (4,1 %) Patienten starben aufgrund von UEs während der Studie und die Inzidenz war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (15 von 341 [4,4 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 6 von 170 [3,5 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe) (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse (alle Kausalitäten) – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)

Anzahl an	Delamanid + OBR (n = 341) n (%) ^a	Placebo + OBR (n = 170) n (%) ^a	Gesamt (n = 511) n (%) ^a	Vergleich Delamanid vs. Placebo		
				Relatives Risiko ^d (95 %-KI) P-Wert ^d	Risiko- Differenz ^d (95 %-KI) P-Wert ^d	Odds Ratio ^d (95 %-KI) P-Wert ^d
Patienten mit UEs	337 (98,8)	165 (97,1)	502 (98,2)	1,018 (0,990; 1,048) 0,1526	0,018 (-0,010; 0,046) 0,2134	2,553 (0,677; 9,633) 0,1526
UEs	4841	2533	7374	-	-	-
Patienten mit TEAEs	336 (98,5)	165 (97,1)	501 (98,0)	1,015 (0,986; 1,045) 0,2572	0,015 (-0,014; 0,043) 0,3091	2,036 (0,581; 7,133) 0,2572
TEAEs ^b	3562	1896	5458	-	-	-
Patienten mit während der Behandlung aufgetretenen TEAEs ^c	324 (95,0)	159 (93,5)	483 (94,5)	1,016 (0,970; 1,064) 0,4874	0,0149 (-0,029; 0,058) 0,5044	1,319 (0,603; 2,882) 0,4874
Während der Behandlung aufgetretene TEAEs ^c	2128	1140	3268	-	-	-
Während der Behandlung aufgetretene TEAEs ^c pro 100 Tage Exposition mit dem Studienmedikament	4 (1,2)	5 (2,9)	4 (0,8)	-	-	-
Patienten mit schwerwiegenden TEAEs	89 (26,1)	47 (27,6)	136 (26,6)	0,944 (0,698; 1,277) 0,7095	0,0155 (-0,097; 0,066) 0,7109	0,924 (0,611; 1,398) 0,7095
Patienten mit schweren TEAEs	81 (23,8)	37 (21,8)	118 (23,1)	1,091 (0,775; 1,537) 0,6155	0,020 (-0,057; 0,097) 0,6114	1,120 (0,720; 1,741) 0,6155

Anzahl an	Delamanid + OBR (n = 341) n (%) ^a	Placebo + OBR (n = 170) n (%) ^a	Gesamt (n = 511) n (%) ^a	Vergleich Delamanid vs. Placebo		
				Relatives Risiko ^d (95 %-KI) P-Wert ^d	Risiko- Differenz ^d (95 %-KI) P-Wert ^d	Odds Ratio ^d (95 %-KI) P-Wert ^d
Patienten, die die Studie aufgrund von UEs abbrachen	8 (2,3)	3 (1,8)	11 (2,2)	1,329 (0,357; 4,947) 0,6699	0,006 (-0,020; 0,031) 0,6549	1,337 (0,350; 5,107) 0,6699
Todesfällen aufgrund von UEs	15 (4,4)	6 (3,5)	21 (4,1)	1,246 (0,492; 3,155) 0,6412	0,009 (-0,027; 0,044) 0,6289	1,258 (0,479; 3,302) 0,6412

KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: optimized background treatment regimen; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event

a: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der behandelten Patienten.

b: Alle unerwünschten Ereignisse, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments begannen; oder wenn das Ereignis fortlaufend ab Studienbeginn auftrat und sich verschlimmerte, schwerwiegend war, mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stand oder zum Tod, Abbruch, Unterbrechung oder Reduzierung des Studienmedikaments führte. Unerwünschte Ereignisse wurden bei mehrfachem Auftreten eines bestimmten MedDRA-PTs einmal, pro Patient und Laufzeit, gezählt.

c: Ein während der Behandlung aufgetretenes TEAE wurde als TEAE definiert, das vor dem Ende der Behandlung mit dem Studienmedikament auftrat.

d: Risiko-Differenz und Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen, P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, berechnet mit R 4.1.1. Es wird dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 gefolgt, dass beim Auftreten von Nullzellen beim Relativen Risiko und Odds Ratio den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohligkeit der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren ist.

Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAEs)

Die Gesamthäufigkeit von TEAEs nach SOC war für beide Behandlungsgruppen ähnlich, mit Ausnahme eines etwa 10 %-igen Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen bei den SOCs Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen. Die am häufigsten berichteten TEAEs wurden in die folgenden SOCs kategorisiert:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (387/511 [75,7 %] Patienten insgesamt; 257/341 [75,4 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 130/170 [76,5 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (376/511 [73,6 %] Patienten insgesamt; 246/341 [72,1 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 130/170 [76,5 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).

- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (303/511 [59,3 %] Patienten insgesamt; 201/341 [58,9 %] in der Delamanid + OBR-Gruppe und 102/170 [60,0 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Erkrankungen des Nervensystems (271/511 [53,0 %] Patienten insgesamt; 191/341 [56,0 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 80/170 [47,1 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Psychiatrische Erkrankungen (239/511 [46,8 %] Patienten insgesamt; 147/341 [43,1 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 92/170 [54,1 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (189/511 [37,0 %] Patienten insgesamt; 126/341 [37,0 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 63/170 [37,1 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).

Die Häufigkeit von TEAEs in der SOC Erkrankungen des Nervensystems war in der Delamanid + OBR-Gruppe im Vergleich zur Placebo + OBR-Gruppe um fast 10 % höher. TEAEs, die mit einer Häufigkeit von mehr als 3 % UND häufiger in der Delamanid + OBR- als in der Placebo + OBR-Gruppe auftraten, umfassten Schwindel (51/341 [15,0 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 23/170 [13,5 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe), Kopfschmerzen (104/341 [30,5 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 39/170 [22,9 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe), Hypoästhesie (14/341 [4,1 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 2/170 [1,2 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe), und Tremor (22/341 [6,5 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 5/170 [2,9 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).

Die Häufigkeit von TEAEs in der SOC Psychiatrische Erkrankungen war in der Delamanid + OBR-Gruppe im Vergleich zur Placebo + OBR-Gruppe um circa 10 % niedriger. TEAEs, die mit einer Häufigkeit von mehr als 3 % UND häufiger in der Placebo + OBR- als in der Delamanid + OBR-Gruppe auftraten, umfassten Angst (28/341 [8,2 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 21/170 [12,4 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe), Depression (26/341 [7,6 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 18/170 [10,6 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe) und Schlaflosigkeit (87/341 [25,5 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 46/170 [27,1 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).

Zu den am häufigsten berichteten TEAEs insgesamt gehörten Arthralgie (181/511 [35,4 %] Patienten), Übelkeit (151/511 [29,5 %] Patienten), Kopfschmerzen (143/511 [28,0 %] Patienten), Schlaflosigkeit (133/511 [26,0 %] Patienten), Erbrechen (131/511 [25,6 %] Patienten), und Nasopharyngitis (114/511 [22,3 %] Patienten). Die Inzidenzen der am häufigsten berichteten TEAEs waren im Allgemeinen in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich, mit Ausnahme der folgenden TEAEs, die mit einer um ≥ 5 % höheren Häufigkeit in der Delamanid-Gruppe auftraten:

- Kopfschmerzen (104/341 [30,5 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe versus 39/170 [22,9 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Gastritis (77/341 [22,6 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe versus 27/170 [15,9 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).

Die folgenden TEAEs traten jedoch mit einer um ≥ 5 % höheren Häufigkeit in der Placebo-Gruppe auf:

- Übelkeit (95/341 [27,9 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe versus 56/170 [32,9 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Rückenschmerzen (44/341 [12,9 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe gegenüber 31/170 [18,2 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Oberbauchschmerzen (35/341 [10,3 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe versus 28/170 [16,5 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).

Die Mehrheit der TEAEs für beide Behandlungsgruppen waren gering oder mäßig, und schwere TEAEs traten in beiden Behandlungsgruppen in relativ ähnlicher Häufigkeit auf.

Unter Behandlung auftretende UEs, die mit einer Inzidenz von ≥ 3 % in der Delamanid + OBR-Gruppe und häufiger als in der Placebo + OBR-Gruppe auftraten, sind in Tabelle 4-61 zusammengefasst.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-61: Inzidenz von TEAEs, die bei mindestens 3 % der Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und häufiger als in der Placebo + OBR-Gruppe auftraten, aufgeschlüsselt nach SOC, MedDRA-PT und Schweregrad – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)

SOC PT	Delamanid + OBR (n = 341)				Placebo + OBR (n = 170)				Gesamt (n = 511)			
	Gering n (%)	Mäßig n (%)	Schwer n (%)	Gesamt n (%)	Gering n (%)	Mäßig n (%)	Schwer n (%)	Gesamt n (%)	Gering n (%)	Mäßig n (%)	Schwer n (%)	Gesamt n (%)
Herzerkrankungen												
Sinustachykardie	6 (1,8)	10 (2,9)	0 (0,0)	16 (4,7)	3 (1,8)	2 (1,2)	0 (0,0)	5 (2,9)	9 (1,8)	12 (2,3)	0 (0,0)	21 (4,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths												
Vertigo	7 (2,1)	4 (1,2)	0 (0,0)	11 (3,2)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	9 (1,8)	4 (0,8)	0 (0,0)	13 (2,5)
Endokrine Erkrankungen												
Hypothyreose	10 (2,9)	4 (1,2)	0 (0,0)	14 (4,1)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	12 (2,3)	4 (0,8)	0 (0,0)	16 (3,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Dyspepsie	22 (6,5)	11 (3,2)	0 (0,0)	33 (9,7)	10 (5,9)	4 (2,4)	0 (0,0)	14 (8,2)	32 (6,3)	15 (2,9)	0 (0,0)	47 (9,2)
Gastritis	36 (10,6)	40 (11,7)	1 (0,3)	77 (22,6)	10 (5,9)	17 (10,0)	0 (0,0)	27 (15,9)	46 (9,0)	57 (11,2)	1 (0,2)	104 (20,4)
Erbrechen	70 (20,5)	18 (5,3)	4 (1,2)	92 (27,0)	33 (19,4)	6 (3,5)	0 (0,0)	39 (22,9)	103 (20,2)	24 (4,7)	4 (0,8)	131 (25,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Asthenie	15 (4,4)	11 (3,2)	2 (0,6)	28 (8,2)	8 (4,7)	2 (1,2)	0 (0,0)	10 (5,9)	23 (4,5)	13 (2,5)	2 (0,4)	38 (7,4)
Brustschmerz	15 (4,4)	7 (2,1)	0 (0,0)	22 (6,5)	7 (4,1)	1 (0,6)	0 (0,0)	8 (4,7)	22 (4,3)	8 (1,6)	0 (0,0)	30 (5,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Delamanid + OBR (n = 341)				Placebo + OBR (n = 170)				Gesamt (n = 511)			
	Gering n (%)	Mäßig n (%)	Schwer n (%)	Gesamt n (%)	Gering n (%)	Mäßig n (%)	Schwer n (%)	Gesamt n (%)	Gering n (%)	Mäßig n (%)	Schwer n (%)	Gesamt n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Gastroenteritis	9 (2,6)	8 (2,3)	0 (0,0)	17 (5,0)	5 (2,9)	1 (0,6)	0 (0,0)	6 (3,5)	14 (2,7)	9 (1,8)	0 (0,0)	23 (4,5)
Influenza	17 (5,0)	4 (1,2)	0 (0,0)	21 (6,2)	5 (2,9)	1 (0,6)	0 (0,0)	6 (3,5)	22 (4,3)	5 (1,0)	0 (0,0)	27 (5,3)
Infektion der Atemwege	9 (2,6)	3 (0,9)	0 (0,0)	12 (3,5)	3 (1,8)	1 (0,6)	0 (0,0)	4 (2,4)	12 (2,3)	4 (0,8)	0 (0,0)	16 (3,1)
Tuberkulose	0 (0,0)	7 (2,1)	6 (1,8)	13 (3,8)	0 (0,0)	2 (1,2)	1 (0,6)	3 (1,8)	0 (0,0)	9 (1,8)	7 (1,4)	16 (3,1)
Infektion der oberen Atemwege	44 (12,9)	5 (1,5)	0 (0,0)	49 (14,4)	19 (11,2)	2 (1,2)	0 (0,0)	21 (12,4)	63 (12,3)	7 (1,4)	0 (0,0)	70 (13,7)
Harnwegsinfektion	30 (8,8)	6 (1,8)	0 (0,0)	36 (10,6)	14 (8,2)	1 (0,6)	0 (0,0)	15 (8,8)	44 (8,6)	7 (1,4)	0 (0,0)	51 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen												
Kontusion	17 (5,0)	5 (1,5)	0 (0,0)	22 (6,5)	3 (1,8)	7 (4,1)	0 (0,0)	10 (5,9)	20 (3,9)	12 (2,3)	0 (0,0)	32 (6,3)
Untersuchungen												
QT-Intervall im EKG verlängert	13 (3,8)	4 (1,2)	1 (0,3)	18 (5,3)	3 (1,8)	1 (0,6)	1 (0,6)	5 (2,9)	16 (3,1)	5 (1,0)	2 (0,4)	23 (4,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Verminderter Appetit	24 (7,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	26 (7,6)	9 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (5,3)	33 (6,5)	2 (0,4)	0 (0,0)	35 (6,8)
Hypomagnesiämie	14 (4,1)	4 (1,2)	3 (0,9)	21 (6,2)	6 (3,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	7 (4,1)	20 (3,9)	4 (0,8)	4 (0,8)	28 (5,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Delamanid + OBR (n = 341)				Placebo + OBR (n = 170)				Gesamt (n = 511)			
	Gering n (%)	Mäßig n (%)	Schwer n (%)	Gesamt n (%)	Gering n (%)	Mäßig n (%)	Schwer n (%)	Gesamt n (%)	Gering n (%)	Mäßig n (%)	Schwer n (%)	Gesamt n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen												
Muskulo- skelettale Schmerzen	16 (4,7)	5 (1,5)	0 (0,0)	21 (6,2)	9 (5,3)	1 (0,6)	0 (0,0)	10 (5,9)	25 (4,9)	6 (1,2)	0 (0,0)	31 (6,1)
Myalgie	21 (6,2)	10 (2,9)	0 (0,0)	31 (9,1)	10 (5,9)	4 (2,4)	0 (0,0)	14 (8,2)	31 (6,1)	14 (2,7)	0 (0,0)	45 (8,8)
Erkrankungen des Nervensystems												
Schwindel	48 (14,1)	3 (0,9)	0 (0,0)	51 (15,0)	22 (12,9)	1 (0,6)	0 (0,0)	23 (13,5)	70 (13,7)	4 (0,8)	0 (0,0)	74 (14,5)
Kopf- schmerzen	70 (20,5)	34 (10,0)	0 (0,0)	104 (30,5)	29 (17,1)	9 (5,3)	1 (0,6)	39 (22,9)	99 (19,4)	43 (8,4)	1 (0,2)	143 (28,0)
Hypoästhesie	12 (3,5)	2 (0,6)	0 (0,0)	14 (4,1)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	14 (2,7)	2 (0,4)	0 (0,0)	16 (3,1)
Tremor	14 (4,1)	7 (2,1)	1 (0,3)	22 (6,5)	3 (1,8)	2 (1,2)	0 (0,0)	5 (2,9)	17 (3,3)	9 (1,8)	1 (0,2)	27 (5,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
Hämaturie	8 (2,3)	3 (0,9)	1 (0,3)	12 (3,5)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	10 (2,0)	3 (0,6)	1 (0,2)	14 (2,7)
Proteinurie	12 (3,5)	4 (1,2)	2 (0,6)	18 (5,3)	7 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (4,1)	19 (3,7)	4 (0,8)	2 (0,4)	25 (4,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes												
Ausschlag	25 (7,3)	2 (0,6)	0 (0,0)	27 (7,9)	8 (4,7)	1 (0,6)	0 (0,0)	9 (5,3)	33 (6,5)	3 (0,6)	0 (0,0)	36 (7,0)
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: optimized background treatment regimen; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event												
Es werden alle UEs berichtet, die nach Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments begannen, oder wenn das Ereignis von Studienbeginn an kontinuierlich und schwerwiegend war, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stand oder zum Tod, Abbruch, Unterbrechung oder Reduzierung des Studienmedikaments führte. Patienten wurden bei mehrfachem Auftreten eines bestimmten MedDRA-PTs für das schwerwiegendste einmal, pro Laufzeit, gezählt.												

In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs

Die Inzidenzen von potenziell in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehenden TEAEs waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich und wurden am häufigsten für die folgenden SOCs berichtet:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (42/511 [8,2 %] Patienten insgesamt; 32/341 [9,4 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 10/170 [5,9 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Erkrankungen des Nervensystems (32/511 [6,3 %] Patienten insgesamt; 24/341 [7,0 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 8/170 [4,7 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Untersuchungen (25/511 [4,9 %] Patienten insgesamt; 17/341 [5,0 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 8/170 [4,7 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Herzerkrankungen (19/511 [3,7 %] Patienten insgesamt; 13/341 [3,8 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 6/170 [3,5 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (18/511 [3,5 %] Patienten insgesamt; 11/341 [3,2 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 7/170 [4,1 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).

Insgesamt traten bei 134 von 511 (26,2 %) Patienten TEAEs auf, die als potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden, wobei die Inzidenz in der Delamanid + OBR-Gruppe etwas höher war: 96 von 341 (28,2 %) Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 38 von 170 (22,4 %) Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe.

Die Inzidenzen der am häufigsten berichteten potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAEs waren bei Delamanid + OBR und Placebo + OBR im Allgemeinen ähnlich (weniger als 5 % Unterschied zwischen den Gruppen). Die Mehrzahl der TEAEs war in beiden Behandlungsgruppen gering oder mäßig ausgeprägt.

Die Inzidenz von potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAEs, die bei ≥ 1 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe nach SOC und MedDRA-PT auftraten, ist in Tabelle 4-62 aufgeführt.

Tabelle 4-62: Inzidenz von TEAEs, die vom Prüfer als potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden und bei mindestens 1 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe auftraten – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)

SOC	Delamanid + OBR (n = 341)	Placebo + OBR (n = 170)	Gesamt (n = 511)
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Eosinophilie	4 (1,2)	1 (0,6)	5 (1,0)
Herzerkrankungen			
Atrioventrikulärer Block ersten Grades	5 (1,5)	0 (0,0)	5 (1,0)
Supraventrikuläre Extrasystolen	0 (0,0)	2 (1,2)	2 (0,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Tinnitus	0 (0,0)	2 (1,2)	2 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gastritis	6 (1,8)	2 (1,2)	8 (1,6)
Übelkeit	13 (3,8)	4 (2,4)	17 (3,3)
Erbrechen	7 (2,1)	1 (0,6)	8 (1,6)
Untersuchungen			
QT-Intervall im EKG verlängert	12 (3,5)	2 (1,2)	14 (2,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hyperurikämie	1 (0,3)	2 (1,2)	3 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindel	3 (0,9)	3 (1,8)	6 (1,2)
Kopfschmerzen	12 (3,5)	4 (2,4)	16 (3,1)
Somnolenz	4 (1,2)	1 (0,6)	5 (1,0)
Psychiatrische Erkrankungen			
Schlaflosigkeit	4 (1,2)	2 (1,2)	6 (1,2)

SOC PT	Delamanid + OBR (n = 341) n (%)	Placebo + OBR (n = 170) n (%)	Gesamt (n = 511) n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Pruritus	2 (0,6)	2 (1,2)	4 (0,8)
Ausschlag	6 (1,8)	0 (0,0)	6 (1,2)
<p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: optimized background treatment regimen; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Es werden alle UEs berichtet, die nach Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments begannen, oder wenn das Ereignis von Studienbeginn an kontinuierlich und schwerwiegend war, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stand oder zum Tod, Abbruch, Unterbrechung oder Reduzierung des Studienmedikaments führte. Patienten wurden bei mehrfachem Auftreten eines bestimmten MedDRA-PTs für das schwerwiegendste einmal, pro Laufzeit, gezählt.</p> <p>Potenziell in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende UEs umfassten diejenigen, die als in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend oder möglicherweise in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend klassifiziert wurden.</p>			

Todesfälle

Die Inzidenz von Todesfällen infolge von TEAEs war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Insgesamt 21 von 511 (4,1 %) Patienten hatten tödliche TEAEs: 15 von 341 (4,4 %) Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 6 von 170 (3,5 %) Patienten 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. Eine Zusammenfassung der tödlichen TEAEs ist in Tabelle 4-63 enthalten.

Tabelle 4-63: Inzidenz aller Todesfälle infolge von TEAEs – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)

SOC PT	Delamanid + OBR (n = 341) n (%)	Placebo + OBR (n = 170) n (%)	Gesamt (n = 511) n (%)
Herzerkrankungen			
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Vorhofflimmern	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Herzstillstand	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Akutes Herzversagen	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Kardiopulmonales Versagen	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Myokardiale Ischämie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Hypothermie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Pneumonie	1 (0,3)	1 (0,6)	2 (0,4)
Nekrotisierende Pneumonie	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Tuberkulose	3 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Alkoholvergiftung	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Metastasierendes Adeno- Karzinom der Lunge	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Bösartiges Neoplasma unbekannter primärer Lokalisation	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Plattenepithelkarzinom der Lunge	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems			
Hirnödem	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen			
Vollendeter Suizid	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Niereninsuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)

SOC PT	Delamanid + OBR (n = 341) n (%)	Placebo + OBR (n = 170) n (%)	Gesamt (n = 511) n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Akutes Atemversagen	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Asphyxie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Hämoptyse	1 (0,3)	1 (0,6)	2 (0,4)
Lungenembolie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Lungenödem	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Atemversagen	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Gefäßerkrankungen			
Hypotonie	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Gesamt^a	15 (4,4)	6 (3,5)	21 (4,1)
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: optimized background treatment regimen; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event			
a: Patienten mit UEs in mehreren SOCs wurden nur einmal zur Gesamtzahl gezählt.			
Es werden alle UEs berichtet, die nach Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments begannen, oder wenn das Ereignis von Studienbeginn an kontinuierlich und schwerwiegend war, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stand oder zum Tod, Abbruch, Unterbrechung oder Reduzierung des Studienmedikaments führte. Patienten wurden bei mehrfachem Auftreten eines bestimmten MedDRA-PTs für das schwerwiegendste einmal, pro Laufzeit, gezählt.			

Der Anteil der Patienten mit TB-bedingten Todesfällen war zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich:

10 von 511 (2,0 %) Patienten (8 von 341 [2,3 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 2 von 170 [1,2 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe) starben aufgrund von Ursachen, die vom Prüfarzt als spezifisch TB-bezogen erfasst wurden.

Andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Inzidenz von schwerwiegenden TEAEs war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (weniger als 5 % Unterschied zwischen den Gruppen). Insgesamt hatten 136 von 511 (26,6 %) Patienten schwerwiegende TEAEs:

89 von 341 (26,1 %) Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 47 von 170 (27,6 %) Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe.

Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden TEAEs, die mit einer höheren Inzidenz in der Delamanid + OBR-Gruppe gegenüber der Placebo + OBR-Gruppe auftraten, waren die Folgenden:

- Tuberkulose (berichtet bei 11/341 [3,2 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 3/170 [1,8 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).

- Hypokaliämie (berichtet für 9/341 [2,6 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 3/170 [1,8 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Verlängertes QT-Intervall im EKG (berichtet bei 6/341 [1,8 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 1/170 [0,6 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).

Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden TEAEs, die mit einer höheren Inzidenz in der Placebo + OBR-Gruppe im Vergleich zur Delamanid + OBR-Gruppe auftraten, waren die Folgenden:

- Akute Nierenschädigung (berichtet für 3/341 [0,9 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 5/170 [2,9 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Taubheit beidseitig (berichtet für 4/341 [1,2 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 4/170 [2,4 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Lungenentzündung (berichtet für 3/341 [0,9 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 2/170 [1,2 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Hämoptyse (berichtet bei 3/341 [0,9 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 2/170 [1,2 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Hepatotoxizität (berichtet bei 3/341 [0,9 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 2/170 [1,2 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).

Die folgenden schwerwiegenden TEAEs wurden als unwahrscheinlich oder nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend betrachtet:

- Tuberkulose (11/341 [3,2 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 3/170 [1,8 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Hypokaliämie (9/341 [2,6 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 3/170 [1,8 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Akute Nierenschädigung (3/341 [0,9 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 5/170 [2,9 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Taubheit beidseitig (4/341 [1,2 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 4/170 [2,4 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
- Lungenentzündung (3/341 [0,9 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 2/170 [1,2 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).

Hämoptyse (3/341 [0,9 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 2/170 [1,2 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).

Hepatotoxizität (3/341 [0,9 %] Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 2/170 [1,2 %] Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).

Vier der schwerwiegenden TEAEs mit QT-Intervall-Verlängerung (alle in der Delamanid + OBR-Gruppe) wurden als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend betrachtet, und die anderen 3 Ereignisse (ein Patient in der Placebo + OBR-Gruppe und 2 Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe) wurden als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend betrachtet.

Die Inzidenz von schwerwiegenden TEAEs, die in der Delamanid + OBR-Gruppe häufiger auftraten als in der Placebo + OBR-Gruppe, ist in Tabelle 4-64 dargestellt.

Tabelle 4-64: Inzidenz von schwerwiegenden TEAEs mit höherer Inzidenz in der Delamanid + OBR Gruppe als in der Placebo + OBR-Gruppe – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)

SOC PT	Delamanid + OBR (n = 341) n (%)	Placebo + OBR (n = 170) n (%)	Gesamt (n = 511) n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Makrozytäre Anämie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Anämie bei chronischer Krankheit	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Neutropenie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Thrombozytopenie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Herzerkrankungen			
Akutes Herzversagen	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Kongestives Herzversagen	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Kardiovaskuläre Insuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Cor pulmonale	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Metabolische Kardiomyopathie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Myokardiale Ischämie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Endokrine Erkrankungen			
Struma	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Hypothyreose	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)

SOC PT	Delamanid + OBR (n = 341) n (%)	Placebo + OBR (n = 170) n (%)	Gesamt (n = 511) n (%)
Augenerkrankungen			
Glaukom	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Oberbauchschmerzen	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Gastritis	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Gastroduodenitis	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Ileale Perforation	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Ileus	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Ödematöse Pankreatitis	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Pankreas-Pseudozyste	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Pankreatitis	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Akute Pankreatitis	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Asthenie	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Hypothermie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Syndrom der multiplen Organdysfunktion	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Leber- und Gallenerkrankungen			
Cholezystitis	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Cholelithiasis	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Akute Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Toxische Hepatitis	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Hypertransaminasämie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Ikterus	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Perforierte Appendizitis	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Zellulitis	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Empyem	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Lungenabszess	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Osteomyelitis	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Peritonitis	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Virale Pneumonie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Lungentuberkulom	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Tuberkulom des Zentralnervensystems	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)

SOC PT	Delamanid + OBR (n = 341) n (%)	Placebo + OBR (n = 170) n (%)	Gesamt (n = 511) n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Tuberkulose	11 (3,2)	3 (1,8)	14 (2,7)
Tuberkulöse Pleuritis	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Harnwegsinfektion	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Virale Infektion	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Alkoholvergiftung	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Fußfraktur	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Kieferfraktur	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Nierenkontusion	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Subduralhämatom	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Untersuchungen			
ALT erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
AST erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
QT-Intervall im EKG verlängert	6 (1,8)	1 (0,6)	7 (1,4)
GGT erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Kachexie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Elektrolyt-Ungleichgewicht	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Hypokaliämie	9 (2,6)	3 (1,8)	12 (2,3)
Hypomagnesiämie	3 (0,9)	1 (0,6)	4 (0,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Hirneoplasma	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Bösartiges Neoplasma unbekannter primärer Lokalisation	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Meningiom	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems			
Zerebraler Infarkt	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Zerebrovaskulärer Unfall	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Krampfanfall	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Tremor	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)

SOC	Delamanid + OBR (n = 341)	Placebo + OBR (n = 170)	Gesamt (n = 511)
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Psychiatrische Erkrankungen			
Akute Psychose	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Alkoholabusus	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Angst	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Angststörung	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Vollendeter Suizid	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Schwere Depression	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Psychotische Störung	3 (0,9)	1 (0,6)	4 (0,8)
Reaktive Psychose	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Substanzinduzierte psychotische Störung	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Suizidgedanken	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Suizidversuch	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Toxische Nephropathie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Niereninsuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Akutes Atemversagen	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,4)
Asphyxie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Asthma	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Bullöse Lungenerkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Spontanpneumothorax	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Lungenembolie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Pulmonale Blutung	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Medikamentenreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)

SOC	Delamanid + OBR (n = 341)	Placebo + OBR (n = 170)	Gesamt (n = 511)
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Gefäßerkrankungen			
Tiefe Venenthrombose	3 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,6)
Hypertonie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EKG: Elektrokardiogramm; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: optimized background treatment regimen; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Es werden alle UEs berichtet, die nach Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments begannen, oder wenn das Ereignis von Studienbeginn an kontinuierlich und schwerwiegend war, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stand oder zum Tod, Abbruch, Unterbrechung oder Reduzierung des Studienmedikaments führte. Patienten wurden bei mehrfachem Auftreten eines bestimmten MedDRA-PTs für das schwerwiegendste einmal, pro Laufzeit, gezählt.</p>			

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten

Die Inzidenz von TEAEs, die zu einem Abbruch der Behandlung mit dem Studienmedikament führten, war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Insgesamt brachen 11 von 511 (2,2 %) Patienten die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund von folgenden TEAEs ab:

8 von 341 (2,3 %) Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 3 von 170 (1,8 %) Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe. Das TEAE, das am häufigsten zum Absetzen des Medikaments führte, war ein verlängertes QT-Intervall im EKG, das bei 5 von 341 (1,5 %) Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und bei 2 von 170 (1,2 %) Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe gemeldet wurde. Sechs der 7 UEs mit verlängertem QT-Intervall im EKG wurden als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend betrachtet (5 Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und ein Patient in der Placebo + OBR-Gruppe), und das andere UE, das zum Abbruch führte, wurde als unwahrscheinlich oder nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend betrachtet (ein Patient in der Placebo + OBR-Gruppe). Mit Ausnahme des verlängerten QT-Intervalls im EKG wurde keine der TEAEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, bei mehr als einem Patienten berichtet (Tabelle 4-65). Insgesamt wurden 5 der 11 TEAEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, als schwer bewertet (3 in der Delamanid + OBR-Gruppe und 2 in der Placebo + OBR-Gruppe).

Eine Zusammenfassung aller UEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, wird in Tabelle 4-65 dargestellt.

Tabelle 4-65: Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)

SOC PT	Delamanid + OBR (n = 341) n (%)	Placebo + OBR (n = 170) n (%)	Gesamt (n = 511) n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Pneumonie	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,2)
Untersuchungen			
QT-Intervall im EKG verlängert	5 (1,5)	2 (1,2)	7 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Lungenembolie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Medikamentenreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Gesamt ^a	8 (2,3)	3 (1,8)	11 (2,2)
EKG: Elektrokardiogramm; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: optimized background treatment regimen; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event			
a: Patienten mit UEs in mehreren SOCs wurden nur einmal zur Gesamtzahl gezählt.			
Es werden alle UEs berichtet, die nach Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments begannen, oder wenn das Ereignis von Studienbeginn an kontinuierlich und schwerwiegend war, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stand oder zum Tod, Abbruch, Unterbrechung oder Reduzierung des Studienmedikaments führte. Patienten wurden bei mehrfachem Auftreten eines bestimmten MedDRA-PTs für das schwerwiegendste einmal, pro Laufzeit, gezählt.			

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Es gab keine im Studienprotokoll definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.

Elektrokardiogramm

Die mittleren Veränderungen der Herzfrequenz, des PR-Intervalls und des QRS-Intervalls gegenüber dem Ausgangswert waren gering, und die Unterschiede zwischen den Gruppen Delamanid + OBR und Placebo + OBR waren klinisch nicht signifikant. Die mittleren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im QT-Intervall (korrigiert nach Bazett und Fridericia) und im RR-Intervall waren unterschiedlich.

Die Analyse der mittleren Veränderung des QTcF-Intervalls gegenüber dem Ausgangswert ist in Tabelle 4-66 dargestellt. Die größte mittlere Veränderung des QTcF-Intervalls gegenüber dem Ausgangswert über den Zeitraum der Exposition mit dem Studienmedikament betrug 9,2

msec in der Delamanid + OBR-Gruppe (in Woche 7) und 5,2 msec in der Placebo + OBR-Gruppe (in Woche 14). Der größte Unterschied in der QTcF zwischen den Behandlungsgruppen (placebokorrigierte Veränderung oder "Delta-Delta") über den Zeitraum der Exposition mit dem Studienmedikament betrug 5,9 msec (in Woche 5).

Tabelle 4-66: Analyse der mittleren Veränderung des QTcF-Wertes gegenüber dem Ausgangswert – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)

Parameter		Delamanid + OBR (n = 341)	Placebo + OBR (n = 170)	Gesamt (n = 511)	Delamanid + OBR vs. Placebo + OBR
Test	Besuch	n Mittelwert (90 %-KI)	n Mittelwert (90 %-KI)	n Mittelwert (90 %-KI)	Mittelwert- Differenz (90 %-KI) ^a
QTc- Intervall, Fridericia (msec)	Tag 1	340 -1,0 (-2,0; 0,1)	169 -0,2 (-1,6; 1,3)	509 -0,7 (-1,5; 0,2)	-0,8 (-2,6; 1,0)
	Woche 1	338 2,8 (1,5; 4,0)	169 -0,1 (-1,9; 1,7)	507 1,8 (0,8; 2,8)	2,8 (0,7; 5,0)
	Woche 2	333 5,3 (4,1; 6,5)	167 0,1 (-1,7; 1,8)	500 3,5 (2,5; 4,6)	5,2 (3,1; 7,3)
	Woche 3	332 7,5 (6,2; 8,8)	165 2,0 (0,1; 4,0)	497 5,7 (4,6; 6,8)	5,5 (3,2; 7,7)
	Woche 4	329 8,3 (6,9; 9,7)	165 3,6 (1,4; 5,7)	494 6,7 (5,5; 7,9)	4,7 (2,2; 7,2)
	Woche 5	328 8,7 (7,3; 10,2)	165 2,8 (1,0; 4,6)	493 6,8 (5,6; 7,9)	5,9 (3,5; 8,3)
	Woche 6	328 8,0 (6,5; 9,5)	163 2,4 (0,4; 4,4)	491 6,1 (4,9; 7,3)	5,6 (3,1; 8,1)
	Woche 7	325 9,2 (7,7; 10,6)	163 4,7 (2,6; 6,8)	488 7,7 (6,5; 8,9)	4,4 (1,9; 6,9)
	Woche 8	326 9,2 (7,7; 10,7)	160 3,9 (2,0; 5,8)	486 7,5 (6,3; 8,7)	5,3 (2,8; 7,9)
	Woche 9	324 8,3 (6,9; 9,8)	161 2,8 (0,6; 4,9)	485 6,5 (5,3; 7,7)	5,6 (3,0; 8,1)
	Woche 10	320 8,6 (7,0; 10,2)	160 5,1 (3,1; 7,2)	480 7,5 (6,2; 8,7)	3,5 (0,7; 6,2)
	Woche 11	321 9,2 (7,6; 10,8)	158 5,1 (2,9; 7,3)	479 7,8 (6,6; 9,1)	4,1 (1,3; 6,8)
	Woche 12	319 9,2 (7,7; 10,7)	158 4,1 (2,0; 6,2)	477 7,5 (6,3; 8,7)	5,1 (2,6; 7,7)
	Woche 14	319 6,7 (5,2; 8,3)	157 5,2 (3,0; 7,5)	476 6,2 (5,0; 7,5)	1,5 (-1,2; 4,2)
	Woche 16	313 7,1 (5,7; 8,6)	157 4,9 (2,7; 7,1)	470 6,4 (5,2; 7,6)	2,3 (-0,3; 4,9)
	Woche 18	315 8,0 (6,5; 9,5)	157 4,2 (1,9; 6,6)	472 6,7 (5,4; 8,0)	3,7 (1,0; 6,4)
	Woche 20	312 7,7 (6,1; 9,3)	156 4,1 (1,8; 6,5)	468 6,5 (5,2; 7,8)	3,6 (0,8; 6,4)
	Woche 22	310 7,5 (5,8; 9,1)	156 4,1 (1,7; 6,5)	466 6,3 (5,0; 7,7)	3,3 (0,5; 6,2)
	Woche 24	309 8,1 (6,5; 9,8)	156 4,7 (2,1; 7,3)	465 7,0 (5,6; 8,4)	3,4 (0,5; 6,4)
	Woche 26	307 6,9 (5,2; 8,5)	154 4,4 (2,0; 6,7)	461 6,0 (4,7; 7,4)	2,5 (-0,3; 5,3)
Monat 7	306 4,9 (3,3; 6,5)	153 7,0 (4,4; 9,7)	459 5,6 (4,3; 7,0)	-2,1 (-5,0; 0,8)	
Monat 8	302 5,2 (3,5; 6,8)	151 6,6 (4,2; 9,0)	453 5,6 (4,3; 7,0)	-1,4 (-4,3; 1,4)	
Monat 9	303 6,1 (4,5; 7,7)	151 7,4 (4,9; 9,8)	454 6,5 (5,2; 7,9)	-1,3 (-4,1; 1,6)	

Parameter		Delamanid + OBR (n = 341)	Placebo + OBR (n = 170)	Gesamt (n = 511)	Delamanid + OBR vs. Placebo + OBR
Test	Besuch	n Mittelwert (90 %-KI)	n Mittelwert (90 %-KI)	n Mittelwert (90 %-KI)	Mittelwert- Differenz (90 %-KI)
QTc- Intervall, Fridericia (msec)	Monat 12	303 4,9 (3,0; 6,8)	150 4,7 (2,5; 7,0)	453 4,9 (3,4; 6,3)	0,2 (-2,9; 3,3)
	Monat 15	290 6,2 (4,5; 7,9)	151 6,8 (4,4; 9,3)	441 6,4 (5,0; 7,8)	-0,7 (-3,6; 2,3)
	Monat 18	287 5,2 (3,3; 7,1)	145 7,7 (5,1; 10,3)	432 6,0 (4,5; 7,6)	-2,5 (-5,7; 0,7)
	Monat 21	57 4,1 (0,1; 8,1)	44 8,0 (3,7; 12,4)	101 5,8 (2,9; 8,7)	-3,9 (-9,8; 1,9)
		230 5,0 (3,1; 6,9)	101 7,9 (5,3; 10,5)	331 5,9 (4,3; 7,4)	-2,9 (-6,3; 0,4)
	Monat 24	126 2,3 (-0,2; 4,8)	69 3,3 (-0,1; 6,7)	195 2,7 (0,7; 4,7)	-1,0 (-5,2; 3,3)
		134 4,6 (1,9; 7,3)	58 8,1 (4,0; 12,2)	192 5,7 (3,4; 7,9)	-3,5 (-8,4; 1,5)
	Monat 27	183 4,4 (2,2; 6,7)	91 6,8 (3,8; 9,8)	274 5,2 (3,5; 7,0)	-2,4 (-6,2; 1,4)
Vorzeitige Beendigung ^f	10 1,6 (-10,5; 13,7)	3 -1,2 (-5,1; 2,7)	13 1,0 (-8,0; 9,9)	2,8 (-19,6; 25,1) ^b	

EKG: Elektrokardiogramm; KI: Konfidenzintervall; OBR: optimized background treatment regimen; msec: Millisekunde; QTcF: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall, korrigiert mit Fridericia-Formel

Anmerkung: Der Ausgangswert wurde als Durchschnitt der 6 Messungen an Tag -1 definiert.

a Der 90 %-KI wurde aus dem 2-Stichproben-t-Test unter Verwendung des PROC TTEST-Verfahrens ermittelt.

b Gibt die obere Grenze des 90%-KI der mittleren Differenz in QTc > 10 msec an.

Insgesamt war die Inzidenz potenziell klinisch signifikanter Anomalien und Veränderungen der EKG-Parameter in den Behandlungsgruppen ähnlich. Eine Veränderung $\geq 30, \leq 60$ msec im QTcB war die am häufigsten berichtete Anomalie und wurde bei 224 von 341 Patienten (65,7 %) in der Delamanid + OBR-Gruppe und 104 von 170 Patienten (61,2 %) in der Placebo + OBR-Gruppe berichtet. Darüber hinaus hatten 7 von 341 Patienten (2,1 %) in der Delamanid + OBR-Gruppe und 2 von 170 Patienten (1,2 %) in der Placebo + OBR-Gruppe ein neu auftretendes QTcF > 500 msec, und 35 von 341 Patienten (10,3 %) in der Delamanid + OBR-Gruppe und 12 von 170 Patienten (7,1 %) in der Placebo + OBR-Gruppe hatten eine Veränderung des QTcF > 60 msec.

Die Häufigkeit klinisch signifikanter Anomalien und Veränderungen der EKG-Ergebnisse ist in Tabelle 4-67 dargestellt.

Tabelle 4-67: Inzidenz klinisch signifikanter Anomalien und Veränderungen der Elektrokardiogrammergebnisse – Studie 242-09-213 (Sicherheits-Population)

Klassifikation Kategorie	Delamanid + OBR (n = 341)		Placebo + OBR (n = 170)		Gesamt (n = 511)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Herzfrequenz, Ausreißer						
Bemerkenswerte Rückgänge ^a	341	0 (0,0)	170	(0,0)	511	0 (0,0)
Bemerkenswerte Steigerungen ^b	341	0 (0,0)	170	(0,0)	511	0 (0,0)
PR, Ausreißer						
Bemerkenswerte Veränderungen ^c	341	13 (3,8)	170	4 (2,4)	511	17 (3,3)
QRS, Ausreißer						
Bemerkenswerte Veränderungen ^d	341	11 (3,2)	170	7 (4,1)	511	18 (3,5)
QT						
Neues Auftreten > 500 msec ^e	341	6 (1,8)	170	0 (0,0)	511	6 (1,2)
QTcB						
Neues Auftreten > 500 msec ^e	341	14 (4,1)	170	7 (4,1)	511	21 (4,1)
Neues Auftreten > 480 msec ^e	341	69 (20,2)	170	27 (15,9)	511	96 (18,8)
Neues Auftreten > 450 msec ^e	341	192 (56,3)	170	91 (53,5)	511	283 (55,4)
Veränderung $\geq 30, \leq 60$ msec	341	224 (65,7)	170	104 (61,2)	511	328 (64,2)
Veränderung > 60 msec	341	38 (11,1)	170	17 (10,0)	511	55 (10,8)
QTcF						
Neues Auftreten > 500 msec ^e	341	7 (2,1)	170	2 (1,2)	511	9 (1,8)
Neues Auftreten > 480 msec ^e	341	12 (3,5)	170	6 (3,5)	511	18 (3,5)
Neues Auftreten > 450 msec ^e	341	92 (27,0)	170	33 (19,4)	511	125 (24,5)
Veränderung $\geq 30, \leq 60$ msec	341	214 (62,8)	170	100 (58,8)	511	314 (61,4)
Veränderung > 60 msec	341	35 (10,3)	170	12 (7,1)	511	47 (9,2)
U-Wellen						
Neue abnormale U-Wellen	341	6 (1,8)	170	4 (2,4)	511	10 (2,0)
ST-Strecke						
Neue ST-Strecken-Veränderungen	341	31 (9,1)	170	22 (12,9)	511	53 (10,4)
T-Wellen						
Neue T-Wellen-Veränderungen	341	104 (30,5)	170	43 (25,3)	511	147 (28,8)

Klassifikation Kategorie	Delamanid + OBR (n = 341)		Placebo + OBR (n = 170)		Gesamt (n = 511)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Rhythmus						
Neuer abnormaler Rhythmus	341	157 (46,0)	170	81 (47,6)	511	238 (46,6)
Leitung						
Neue Leitungsveränderungen	341	80 (23,5)	170	40 (23,5)	511	120 (23,5)
Arrhythmie						
Neue Arrhythmie	341	0 (0,0)	170	0 (0,0)	511	0 (0,0)
bpm: beats per minute; EKG: Elektrokardiogramm; OBR: optimized background treatment regimen; msec: Millisekunde; QTcB: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall, korrigiert mit der Bazett-Formel; QTcF: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall, korrigiert mit Fridericia-Formel Anmerkung: Der Ausgangswert war definiert als der Durchschnitt der 6 Messungen an Tag -1. a: $\geq 25\%$ Rückgang gegenüber dem Ausgangswert und Herzfrequenz < 50 bpm. b: $\geq 25\%$ Anstieg gegenüber dem Ausgangswert und Herzfrequenz > 100 bpm. c: $\geq 25\%$ Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, wenn PR > 200 msec. d: $\geq 25\%$ Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, wenn QRS > 100 msec. e: Ein neuer QT-, QTcB- oder QTcF-Anstieg bedeutet, dass ein Patient während der Behandlung, aber nicht bei jedem Baseline-Besuch einen Wert von > 450 , 480 oder 500 msec erreicht hat.						

Die folgenden EKG-bezogenen TEAEs wurden während der Studie berichtet:

- EKG-QT-Verlängerung:
 - Delamanid + OBR: 18/341 (5,3%) Patienten.
 - Placebo + OBR: 5/170 (2,9%) Patienten.
- Abnormales EKG:
 - Delamanid + OBR: 0/341 (0,0%) Patienten.
 - Placebo + OBR: 1/170 (0,6%) Patienten.
- ST-Strecken-Senkung im EKG:
 - Delamanid + OBR: 4/341 (1,2%) Patienten.
 - Placebo + OBR: 3/170 (1,8%) Patienten.
- T-Welle im EKG abnormal:
 - Delamanid + OBR: 0/341 (0,0%) Patienten.
 - Placebo + OBR: 1/170 (0,6%) Patienten.

- T-Wellen-Amplitude im EKG verringert:
 - Delamanid + OBR: 1/341 (0,3%) Patienten.
 - Placebo + OBR: 1/170 (0,6%) Patienten.
- T-Welle im EKG biphasisch:
 - Delamanid + OBR: 0/341 (0,0%) Patienten.
 - Placebo + OBR: 2/170 (1,2%) Patienten.
- T-Wellen-Inversion im EKG:
 - Delamanid + OBR: 2/341 (0,6%) Patienten.
 - Placebo + OBR: 2/170 (1,2%) Patienten.

Bei 7 von 511 Patienten (1,4 %) traten schwerwiegende TEAEs mit QT-Verlängerung im EKG auf: 6 von 341 Patienten (1,8 %) in der Delamanid + OBR-Gruppe und einer von 170 Patienten (0,6 %) in der Placebo + OBR-Gruppe). Vier schwerwiegende TEAEs mit QT-Verlängerung im EKG (alle in der Delamanid + OBR-Gruppe) wurden als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend betrachtet.

Von den EKG-bezogenen TEAEs wurden 7 Ereignisse mit QT-Verlängerung im EKG als schwerwiegend eingestuft:

- Bei sechs Patienten in der Gruppe Delamanid + OBR traten schwerwiegende TEAEs mit QT-Verlängerung im EKG auf. Vier dieser Ereignisse wurden als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend betrachtet und wurden gelöst, ein Ereignis wurde als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend betrachtet und wurde gelöst, und ein weiteres Ereignis wurde als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend betrachtet und wurde nicht gelöst, da der Patient später an einer schweren TEAE mit akutem Atemversagen starb.
- Bei einem Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe trat ein schwerwiegendes TEAE in Form einer QT-Verlängerung im EKG auf, die als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen und gelöst wurde.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Das Studiendesign sowie der Studienaufbau der zwei RCTs 204 und 213 mit einer gleichzeitig verabreichten Hintergrundbehandlung (OBR) mit breitem Nebenwirkungsprofil erschweren eine auf das Studienmedikament bezogene Bewertung der unerwünschten Ereignisse. Sicherheitsdaten können am besten in Monotherapiestudien generiert werden. Eine Meta-Analyse wurde daher für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ nicht durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien 204 und 213 wurden in Studienzentren auf den Philippinen, in Lettland, Estland, Südkorea, Peru, China, Japan, USA, Ägypten, Litauen, Moldawien und Südafrika durchgeführt. Die Versorgungskontexte in den Studienländern unterscheiden sich zum Teil vom deutschen Versorgungskontext. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen an der Studie teilnehmenden Bevölkerungsgruppen und den Patienten in Deutschland vor, die sich auf die Studienergebnisse auswirken könnten. Die heterogene Studienpopulation spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider. Die Mehrheit der in Deutschland an MDR-TB erkrankten Patienten stammt aus dem Ausland (Robert Koch-Institut (RKI), 2020). Darüber hinaus basiert die Zusammenstellung des Behandlungsschemas auf den WHO-Richtlinien (wie in Deutschland) sowie auf lokalen Richtlinien. Auch die verwendeten Medikamente sind dieselben wie in Deutschland, und das Regime wird auf der Grundlage des Resistenzprofils des Patienten individuell zusammengestellt. Die Wahl der Medikamente kann durch andere Faktoren wie die Erfahrung des behandelnden Arztes mit einem bestimmten Medikament oder die lokale Verfügbarkeit beeinflusst werden.

Heyckendorf et al. beschreiben in ihrer Publikation die deutsche Versorgungsrealität von 30 Patienten mit einer MDR-TB, die unter anderem mit Delamanid behandelt wurden. Einer der Studienorte in dieser Publikation ist eines der größten TB-Zentren Deutschlands und gleichzeitig das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien, das sich auf die Behandlung der MDR-TB spezialisiert hat (Robert Koch-Institut (RKI), 2021, Heyckendorf et al., 2018).

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus den im vorliegenden Dossier präsentierten Studien 204 und 213 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.8 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-68 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-69 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-69: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Subgruppenanalysen wurden im vorliegenden Dossier nicht durchgeführt, da die jeweils dargestellten Patientenpopulationen aus den vorgelegten Studien bereits die relevante Population für das Studienmedikament abbildet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Durch die Unterschiedlichkeit der Studiendesigns und Patientencharakteristika war eine methodisch sinnvolle Durchführung einer Meta-Analyse nicht angezeigt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-70: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Quellen
242-07-204	Studienberichte: (Otsuka Pharmaceuticals, 2011) Studienregistereinträge: (ClinicalTrials.gov, 2008, EU Clinical Trials Register, 2008, WHO ICTRP, 2007, WHO ICTRP, 2008, WHO ICTRP, 2009b) Publikationen: (Gler et al., 2012, Skripconoka et al., 2013)
242-09-213	Studienberichte: (Otsuka Pharmaceuticals, 2017) Studienregistereinträge: (ClinicalTrials.gov, 2011, EU Clinical Trials Register, 2010, WHO ICTRP, 2011a, WHO ICTRP, 2011b, WHO ICTRP, 2012) Publikationen: (von Groote-Bidlingmaier et al., 2019)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.)
<Studie 1>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (Weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (Weitere Untersuchungen), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und

durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-80: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
242-07-208	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 26.03.2009 Studienende: 27.10.2011	Anfangsdosis von 100 mg BID (200 mg Gesamttagesdosis) + OBR mit Option, auf 200 mg BID (400 mg Gesamttagesdosis) + OBR zu erhöhen
242-08-210	ja	ja	abgeschlossen	keine Angaben	keine Angaben
242-10-116	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 07.02.2011 Studienende: 21.03.2012	keine (nur Datenerhebung)
242-12-401	nein	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 01.02.2014 Studienende: 30.11.2019	keine (nur Datenerhebung)
BID: bis in die (2 x täglich); OBR: optimized background treatment regimen					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-80 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-80 spiegeln den Stand zum 15.10.2021 wider.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-80 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
242-08-210	Falsche Indikation: Therapierefraktäre Tuberkulose

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

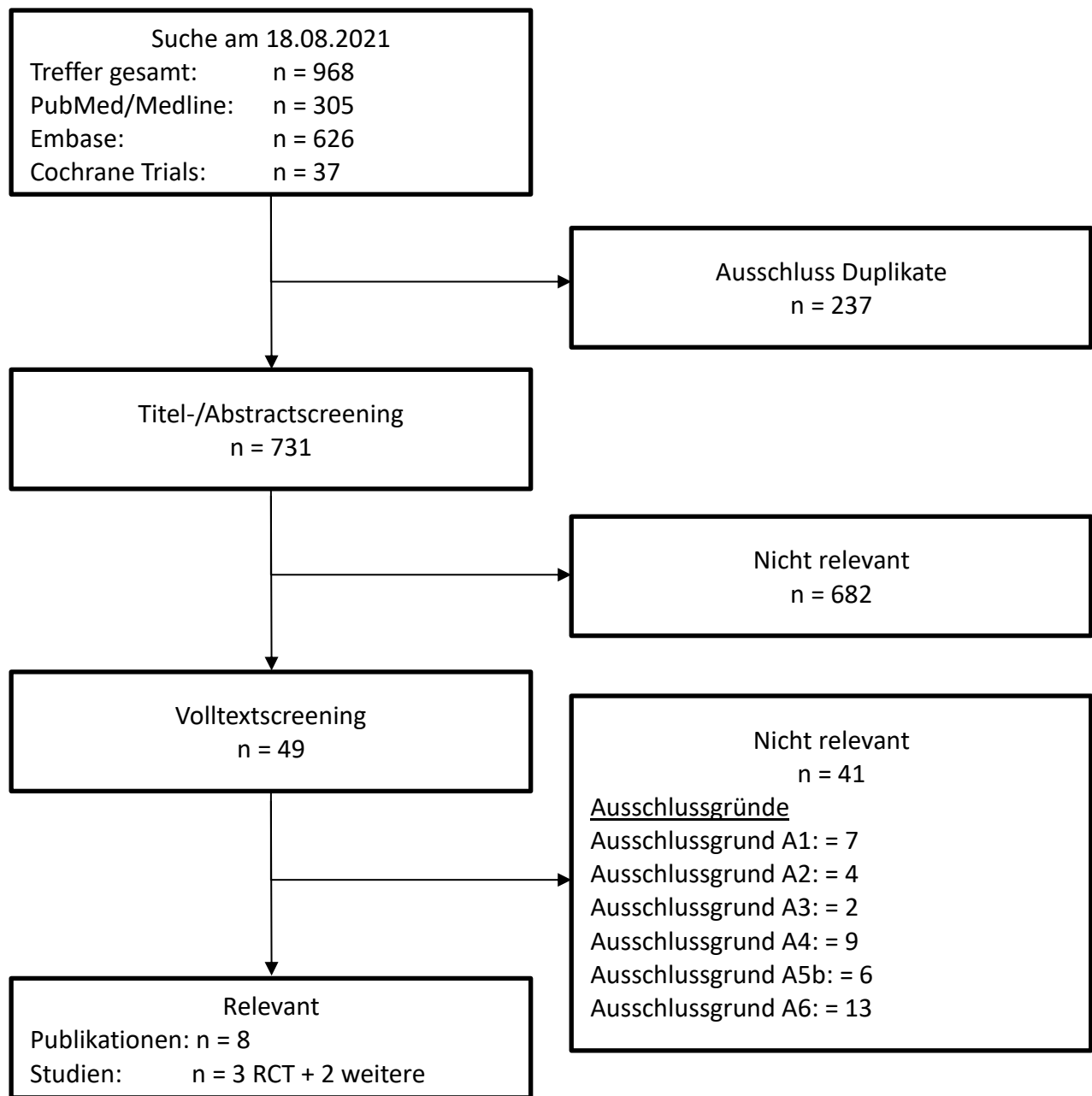


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literatursuche wurde zuletzt am 18.08.2021 durchgeführt. Insgesamt konnten 968 Treffer identifiziert werden, von denen 237 als Duplikate und weitere 682 als nicht relevant im Titel/Abstractscreening ausgeschlossen werden konnten. Von den verbleibenden 49 im Volltext untersuchten Artikeln konnten weitere 41 ausgeschlossen werden. Die verbleibenden acht Artikel beschreiben zum Einen die drei bereits in Kapitel 4.3.1 genannten randomisierten klinischen Studien 242-07-204 (Gler et al., 2012, Skripconoka et al., 2013, Zhang et al., 2013) und 242-09-213 (ClinicalTrials.gov, 2011, von Groote-Bidlingmaier et al.,

2019) sowie die ausgeschlossene Studie von Dooley et al. (2021). Zum anderen werden als weitere Studien die Ergebnisse des Compassionate Use Programm zu Delamanid (Ghosh et al., 2021) und die prospektive Studie von Kempker et al. (2020) identifiziert.

Die Studie von Kempker et al. (2020) beschreibt Ergebnisse der prospektiven beobachtenden Studie mit der Gabe von Bedaquilin oder Delamanid bei MDR-TB-Patienten in Georgien. Diese Studie wurde nach eingehender Prüfung vom Studienpool ausgeschlossen, da die dort beschriebene Studienpopulation hinsichtlich der Vorbehandlung der eingeschlossenen Patienten nicht ausgewogen ist. Die Ergebnisse werden daher als verzerrt und damit nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet bewertet. Daher wird die Studie Kempker et al. (2020) von der weiteren Darstellung der Ergebnisse ausgeschlossen.

Es ist auf zwei weitere Studien hinzuweisen, die in der Systematischen Literaturrecherche aufgrund der vordefinierten Ausschlussgründe ausgeschlossen werden mussten, aber aussagekräftige Ergebnisse darstellen:

Die Publikation von Hacker et al. (2020) stellt zwar vergleichende und aussagekräftige Ergebnisse einer durchgeführten Studie an der Charité dar. Jedoch muss diese Publikation aus formalen Gründen in der systematischen Literaturrecherche ausgeschlossen werden, da diese nur als Research Letter mit einer eingeschränkten Ergebnisdarstellung veröffentlicht wurde und nicht in der Studienregistersuche identifiziert werden konnte.

Die derzeitig noch teilweise laufende EndTB-Studie (Khan et al., 2019, endTB.org, 2018, Maretbayeva et al., 2021) wurde ausgeschlossen, da zwar Ergebnisse zu der vorliegenden Indikation und Therapie aus der bereits in Georgien abgeschlossenen Teilstudie berichtet werden (Maretbayeva et al., 2021), jedoch die pädiatrische und erwachsene Patientenpopulation nicht getrennt voneinander berichtet werden. Die dargestellte Studienpopulation umfasst Patienten im Alter von 16 bis 64 Jahren und erfüllt somit nicht die Einschlusskriterien der Studienpopulation Erwachsene.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-80) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-82: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
242-07-208	ClinicalTrials.gov: NCT02573350 (ClinicalTrials.gov, 2009)	ja	nein	abgeschlossen
	EUCTR: EUCTR2008-005107-26-LV (EU Clinical Trials Register, 2009)			
	WHO ICTRP: PER-028-10 (WHO ICTRP, 2010), EUCTR2008-005107-26-LV (WHO ICTRP, 2009a)			
endTB	ClinicalTrials.gov: NCT02754765 (clinicalTrials.gov, 2016a), NCT3259269 (ClinicalTrials.gov, 2016c)	nein	ja	laufend, teilweise abgeschlossen
	WHO ICTRP: NCT02754765 (WHO ICTRP, 2016), NCT03259269 (WHO ICTRP, 2017), CTRI/2020/07/026414 (WHO ICTRP, 2020)			
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Randomisiert-kontrollierte Studien, welche bereits in Kapitel 4.3.1 identifiziert wurden, werden nicht mehr gelistet.</p>				

Die Suche in den Studienregistern wurde zuletzt am 13.09.2021 durchgeführt.

Die Suche nach Studienergebnisberichten in den Portalen Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, wurde zuletzt am 15.10.2021 und damit innerhalb von drei Monaten vor Dossiereinreichung durchgeführt. Es konnten keine relevanten Studienberichte identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-82 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern wurde zuletzt am 13.09.2021 durchgeführt.

Die Suche nach Studienergebnisberichten in den Portalen Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem wurde zuletzt am 15.10.2021 und damit innerhalb von drei Monaten vor Dossiereinreichung durchgeführt. Es konnten keine relevanten Studienberichte identifiziert werden.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-80) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-83: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-83 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche wurde am 22. September 2021 auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses durchgeführt. Es wurden ausschließlich Nutzenbewertungen identifiziert, in denen Delamanid in ausgeschlossenen Studienregistereinträgen benannt wurde oder im Zusammenhang mit der Krankheits- und Behandlungsrealität bei anderen Wirkstoffen.

In der Beschlussfassung vom 17.04.2014 zum Wirkstoff Delamanid (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014) hat der G-BA dem Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGB V stattgegeben. Studieninformationen konnte keine identifiziert werden.

Somit konnten keine relevanten Inhalte und keine weitergehende Studieninformationen oder Studienergebnisse zum Wirkstoff Delamanid eingeschlossen werden.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-84: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
unkontrolliert						
242-07-208	ja	ja	nein	ja (Otsuka Pharmaceuticals, 2012a)	Ja (ClinicalTrials.gov, 2009, EU Clinical Trials Register, 2009, WHO ICTRP, 2009a, WHO ICTRP, 2010)	nein
ohne Intervention (nur Datensammlung)						
242-10-116	ja	ja	nein	ja (Otsuka Pharmaceuticals, 2012b)	nein	ja (Skripconoka et al., 2013)
242-12-401 (CU)	nein	ja	nein	ja (Otsuka Pharmaceuticals, 2020, Otsuka Pharmaceuticals, 2018)	nein	ja (Ghosh et al., 2021)
<p>CU: Compassionate use program</p> <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Die Studie von (Kempker et al., 2020) wurde ausgeschlossen, da die dort beschriebene Studienpopulation hinsichtlich der Vorbehandlung der eingeschlossenen Patienten nicht ausgewogen ist, und daher die Studienergebnisse als verzerrt und nicht verwendbar angesehen werden. Die Studie konnte nicht in der Studienregistersuche identifiziert werden.

Die Studie von (Hacker et al., 2020) stellt zwar vergleichende und aussagekräftige Ergebnisse dar, musste jedoch aus formalen Gründen in der systematischen Literaturrecherche ausgeschlossen werden, da diese nur als Research Letter mit einer eingeschränkten Ergebnisdarstellung veröffentlicht wurde und nicht in der Studienregistersuche identifiziert werden konnte.

Die EndTB-Studie (Khan et al., 2019, endTB.org, 2018, Maretbayeva et al., 2021) wurde ausgeschlossen, da zwar Ergebnisse zu der vorliegenden Indikation und Therapie berichtet werden, jedoch die pädiatrische und erwachsene Patientenpopulation nicht getrennt voneinander berichtet werden. Die dargestellte Studienpopulation umfasst Patienten im Alter von 16 bis 64 Jahren. Die Studie konnte sowohl in der systematischen Literaturrecherche als auch in der Studienregistersuche (NCT02754765/NCT03259269) identifiziert werden.

Daher werden im Folgenden die Ergebnisse der in diesem Abschnitt genannten Studien nicht dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in 0 zu hinterlegen.

Tabelle 4-85: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
242-07-208	Multizentrische, unkontrollierte, offene Phase-II-Studie	Patienten mit MDR-TB, welche die RCT 204 beendet hatten	Delamanid 100 mg BID + OBR: n = 137 Delamanid 200 mg BID + OBR: n = 76 Gesamt: n = 213	Studienbeginn: 26.03.2009 Studienende: 27.10.2011 Delamanid 100 mg BID + OBR für 26 Wochen (n = 137) Delamanid 200 mg BID + OBR für 26 Wochen (n = 76) Ab Woche 27: OBR Follow-up: für mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis Delamanid	Diese Studie wurde in 14 Studienzentren in den folgenden 7 Ländern durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Philippinen • Lettland • Estland • Südkorea • Peru • China • Japan 03/2009 – 10/2011	Primärer Endpunkt: Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter • Standard-12-Kanal-EKG • Hämatologie, Chemie und Urinanalyse • Audiometrie • Sehschärfe • Neurologische und psychiatrische Beurteilungen • Gerinnung und aktivierte partielle Thromboplastinzeit • Kortisol • Schilddrüsenfunktionstests • Einnahme von Begleit-

	<p>medikamenten</p> <ul style="list-style-type: none">• Unerwünschte Ereignisse (UEs) und sofort meldepflichtige Ereignisse (IREs), wie vom Prüfarzt beobachtet oder vom Patienten berichtet. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none">• Anteil der Responder unter Verwendung des MGIT-Kultursystems• Anteil der Responder unter Verwendung eines festen Nährmediums• Anteil der Non-Responder unter Verwendung des MGIT-Kultursystems• Anteil der Non-Responder unter Verwendung eines festen Nährmediums• Anteil der Sustained
--	---

	<p>Converter unter Verwendung des MGIT-Kultursystems</p> <ul style="list-style-type: none">• Anteil der Sustained Converter, unter Verwendung eines festen Nährmediums• Anteil der New Converter unter Verwendung des MGIT-Kultursystems• Anteil der New Converter, unter Verwendung eines festen Nährmediums.• Anteil der Non-Converter unter Verwendung des MGIT-Kultursystems• Anteil der Non-Converter, unter Verwendung eines festen Nährmediums• Anteil der Reverter unter Verwendung des MGIT-Kultursystems• Anteil der Reverter, unter
--	--

	<p>Verwendung eines festen Nährmediums</p> <ul style="list-style-type: none">• Anteil der Patienten, die während der Behandlung bei einem beliebigen Besuch eine Resistenz gegen Delamanid entwickelten
--	---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
242-10-116	Register für die Datenerhebung	Patienten mit MDR-TB, welche in die RCT 204 oder in die Studie 210 eingeschrieben waren*	n = 425 (n = 421 aus Studie 204 + n = 4 aus Studie 210)*	Studienbeginn: 07.02.2011 Studienende: 21.03.2012 Follow-up: bis 24 Monate ab erster Dosis des Studienmedikaments oder bis Behandlungsende (je nachdem, was zuerst eintrat)	Es wurden Daten in 18 Studienzentren in 9 Ländern gesammelt: <ul style="list-style-type: none"> • China • Ägypten • Estland • Japan • Korea • Lettland • Peru • Philippinen • USA 02/2011 – 03/2012	Primärer Endpunkt: Behandlungsergebnis gemäß den Definitionen der WHO 2008: Geheilt, Behandlung abgeschlossen, gestorben, Behandlung nicht erfolgreich, Behandlung abgebrochen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
242-10-116						<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abstrich durchgeführt • Abstrich-Ergebnisse • Kultur mit festem Nährmedium durchgeführt • Kultur mit festem Nährmedium-Ergebnis • MGIT-Kultur durchgeführt • Ergebnis der MGIT-Kultur • Medikamenten-Empfindlichkeits test

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
242-12-401	Datenreport Compassionate Use (CU)-Programm	Patienten mit MDR-TB mit begrenzten Therapie-möglichkeiten	CU-Programm: 24 Wochen Delamanid + OBR - 100 mg 2 x täglich bei einem Körpergewicht \geq 35 kg oder 50 mg 2 x täglich bei Patienten mit einem Gewicht von mehr als 20 kg und weniger als 35 kg (n = 202)	Studienbeginn: 01.02.2014 Studienende: 30.11.2019	Das CU-Programm wurde in folgenden Ländern durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> Armenien, Haiti, Mexiko, Russische Föderation, Weißrussland, Indien, Namibia, Südafrika, Georgien, Italien, Papua-Neuguinea, Swasiland, Chile, Kasachstan, Peru, Schweiz, China, Libanon, Philippinen, USA 	Ergebnisanalysen: <ul style="list-style-type: none"> Sputumkultur-Konversion Sicherheit und Verträglichkeit
02/2014 – 11/2019						
<p>BID: bis in die (2 x täglich); CU: compassionate use; EKG: Elektrokardiogramm; IRE: immediately reportable event; MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); OBR: optimized background treatment regimen; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>* Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung wird lediglich über die 421 Patienten, die zuvor an Studie 204 teilgenommen hatten, berichtet, da Studie 210 wegen mangelnder Wirksamkeit und des Risikos der Entwicklung einer Delamanid-Resistenz vorzeitig abgebrochen wurde. Die 4 Patienten aus Studie 210 werden daher in der Analyse nicht berücksichtigt.</p>						

Tabelle 4-86: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
242-07-208	Delamanid 100 mg BID + OBR für 26 Wochen (n = 137)	Delamanid 200 mg BID + OBR für 26 Wochen (n = 76)	Ab Woche 27: OBR (n = 213)
242-09-116	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
BID: bis in die (2 x täglich); OBR: optimized background treatment regimen			

Studie 242-07-208

Tabelle 4-87: Demografische Charakteristika – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)

Parameter	Statistik	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76)	Gesamt (n = 213)
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD) Spanne	36,8 (12,36) 19 - 64	37,1 (10,98) 18 - 63	36,9 (11,86) 18 - 64
Größe (cm)	Mittelwert (SD) Spanne	165,4 (11,12) 116 - 193	168,2 (11,26) 144 - 203	166,4 (11,23) 116 - 203
Gewicht (kg)	Mittelwert (SD) Spanne	57,7 (12,132) ^a 32,0 - 92,5	59,37 (11,811) ^b 35,8 - 89,0	58,26 (12,020) ^c 32,0 - 92,5
BMI (kg/m ²)	Mittelwert (SD) Spanne	21,07 (4,123) ^a 13,1 - 46,7	21,09 (4,170) ^b 14,0 - 33,5	21,08 (4,130) ^c 13,1 - 46,7
Geschlecht	n (%)			
Männlich		96 (70,1)	55 (72,4)	151 (70,9)
Weiblich		41 (29,9)	21 (27,6)	62 (29,1)
Ethnizität	n (%)			
Weiß		16 (11,7)	34 (44,7)	50 (23,5)
Asiatisch		100 (73,0)	24 (31,6)	124 (58,2)
Andere		21 (15,3)	18 (23,7)	39 (18,3)
Studienland	n (%)			
Nordostasien		60 (43,8)	16 (21,1)	76 (35,7)
Südostasien		40 (29,2)	9 (11,8)	49 (23,0)
Europa/Mittelmeerraum		15 (10,9)	34 (44,7)	49 (23,0)
Amerika		22 (16,1)	17 (22,4)	39 (18,3)

Parameter	Statistik	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76)	Gesamt (n = 213)
Herkunft	n (%)			
Hispanisch oder lateinamerikanisch		22 (16,1)	17 (22,4)	39 (18,3)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch		115 (83,9)	59 (77,6)	174 (81,7)
Kavitationen	n (%)			
Nicht vorhanden		70 (51,9) ^d	34 (44,7)	104 (49,3)
Vorhanden		65 (48,1) ^c	42 (55,3)	107 (50,7)
Unilateral		46 (70,8)	25 (59,5)	71 (66,4)
Bilateral		19 (29,2)	17 (40,5)	36 (33,6)
Sehschärfe	n (%)			
Normal		77 (56,2)	39 (51,3)	116 (54,5)
Abnormal		60 (43,8)	37 (48,7)	97 (45,5)
Audiometrie	n (%)			
Normal		47 (34,3)	42 (55,3)	89 (41,8)
Abnormal		90 (65,7)	34 (44,7)	124 (58,2)
<p>BID: bis in die (2 x täglich); BMI: Body-Mass-Index; OBR: optimized background treatment regimen, SD: a: Der Nenner für die Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR für Gewicht und BMI beträgt 133. b: Der Nenner für die Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR für Gewicht und BMI ist 72. c: Der Nenner für die Gesamtpopulation für Gewicht und BMI ist 205. d: Der Nenner für die Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR für Kavitationen beträgt 135. Die Nenner für die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten in jeder Behandlungsgruppe für die entsprechende Variable. Größe, Ethnizität und Herkunft wurden in Studie 204 erhoben. Ein Patient kann nach einem anfänglichen Krankenhausaufenthalt von 2 Wochen auf 200 mg BID titriert worden sein. Die Patienten in der Sicherheitspopulation wurden nach der längsten Dauer der während der Studie verabreichten Delamanid-Dosis gruppiert.</p>				

Tabelle 4-88: Bewertung der Sputum-Proben zu Beginn der Untersuchung – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)

Bewertung	Parameter/Statistik	Delamanid 100	Delamanid 200	Gesamt (n = 213)
		mg BID + OBR (n = 137)	mg BID + OBR (n = 76)	
Sputum gesammelt, n (%)	Ja	132 (96,4)	73 (91,6)	205 (96,2)
	Nein	5 (3,6)	3 (3,9)	8 (3,8)
MGIT-Kultur durchgeführt, n (%)	Ja	132 (100,0)	73 (100,0)	205 (100,0)
	Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
MGIT-Ergebnisse, n (%)	Negativ für MTB-Komplex	104 (78,8)	51 (69,9)	155 (75,6)
	Positiv für MTB-Komplex	11 (8,3)	11 (15,1)	22 (10,7)
	Kein TB-Wachstum, aber positiv für andere Mykobakterien	4 (3,0)	2 (2,7)	6 (2,9)
	Positiv für MTB-Komplex und kontaminiert	2 (1,5)	0 (0,0)	2 (1,0)
	Kontaminiert	9 (6,8)	9 (12,3)	18 (8,8)
	Unbekannt	2 (1,5)	0 (0,0)	2 (1,0)
Kultur auf festem Nährmedium durchgeführt, n (%)	Ja	132 (100,0)	73 (100,0)	205 (100,0)
	Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Art des festen Nährmediums, n (%)	Lowenstein-Jensen	116 (87,9)	66 (90,4)	182 (88,8)
	Ogawa	16 (12,1)	7 (9,6)	23 (11,2)

Bewertung	Parameter/Statistik	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76)	Gesamt (n = 213)
Ergebnisse festes Nährmedium, n (%)	Negativ für MTB- Komplex	115 (87,1)	60 (82,2)	175 (85,4)
	TB-Wachstum (1-9 Kolonien)	2 (1,5)	5 (6,8)	7 (3,4)
	TB-Wachstum (10-100 Kolonien)	5 (3,8)	2 (2,7)	7 (3,4)
	TB-Wachstum (> 100 Kolonien)	0 (0,0)	2 (2,7)	2 (1,0)
	TB-Wachstum (zahllos oder konfluierend)	2 (1,5)	0 (0,0)	2 (1,0)
	Kein TB-Wachstum, aber positiv für andere Mykobakterien	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (0,5)
	Kontaminiert	8 (6,1)	3 (4,1)	11 (5,4)
	<p>BID: bis in die (2 x täglich); MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); MTB: Mycobacterium tuberculosis; OBR: optimized background treatment regimen; TB: Tuberkulose</p> <p>Der Ausgangswert ist die Abschlussuntersuchung der Studie 204 (Tag 84) für Patienten, die die Ausgangsuntersuchung innerhalb von 7 Tagen nach Abschluss der Studie 204 durchführen.</p> <p>Die Prozentsätze der Patienten für "Sputum gesammelt" und "Induktion durchgeführt" wurden auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe berechnet. Alle anderen Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit gesammeltem Sputum.</p> <p>Ein Patient kann nach einem anfänglichen Krankenhausaufenthalt von 2 Wochen auf 200 mg BID titriert worden sein. Die Patienten in der Sicherheitspopulation wurden nach der längsten Dauer der während der Studie verabreichten Delamanid-Dosis gruppiert.</p>			

Studie 242-10-116

Tabelle 4-89: Demografische Charakteristika – Studie 242-10-116 (Eingeschriebene Patienten aus Studie 204)

Parameter	Patienten aus Studie 204 (n = 421)
Alter (Jahre)	36,0
Mittelwert (SD)	11,90
Median	34,0
Min; Max	18; 63
Geschlecht, n (%)	
Männlich	278 (66,0)
Weiblich	143 (34,0)
Ethnizität, n (%)	
Amerikanische indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)
Asiatisch	226 (53,7)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,2)
Hawaiianische Ureinwohner oder andere Pazifikinsulaner	0 (0,0)
Weiß	74 (17,6)
Andere	120 (28,5)
Derzeitige Behandlung gegen MDR-TB oder TB-Behandlung zum Zeitpunkt des Studienbeginns, n (%)	
Ja	222 (52,7)
Nein	199 (47,3)
Max: Maximum; MDR-TB: Multidrug-resistant tuberculosis; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; TB: Tuberkulose	

Studie 242-12-401

Tabelle 4-90: Demografische Charakteristika – Studie 242-12-401

Charakteristikum	n (%)
Patienten (n)	202
Alter, Mittelwert (Spanne)	35 (6-76)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	124 (61)
Weiblich	78 (39)
Pädiatrische Patienten, n (%)	34 (17)
Gewicht, Mittelwert (Spanne)	53 (17-110)
Region, n (%)	
Europa	46
Asien	35
Afrika	108
Amerika (einschließlich Patienten aus den USA)	13
Erkrankungstyp, n (%)	
Nur Lungenerkrankung	189 (94)
Extrapulmonale Beteiligung	13 (6)
Pulmonale und extrapulmonale Erkrankung	7
Nur extrapulmonale Erkrankung	6
Kavitationen, n (%)	
Keine oder unbekannt	63 (31)
Ja	139 (69)
Resistenz-Typ, n (%)	
Rifampicin-resistent	1 (0)
MDR-TB	21 (10)
Prä-XDR-TB	54 (27)
XDR-TB	123 (61)
Komorbiditäten, n (%)	
HIV-Koinfektion	66 (33)
HCV-Koinfektion	11 (5)
HBV-Koinfektion	3 (1)
Diabetes mellitus	11 (5)
Gemeinsame Verabreichung von Delamanid und Bedaquilin	
Ja	106 (52)
Nein	96 (48)

Charakteristikum	n (%)
Kulturstatus (Baseline), n (%)	
Negativ	30 (15)
Positiv	171 (85)
Unbekannt	1 (0)
HIV: Humane-Immundefizienz-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; MDR-TB: Multidrug-resistent tuberculosis; TB: Tuberkulose; XDR-TB: extensively drug resistant tuberculosis	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei Studie 242-07-208 (im Folgenden **Studie 208** genannt) handelt es sich um eine multizentrische, unkontrollierte, offene Phase-II-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von oral verabreichtem Delamanid bei Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose. Bei Studie 242-10-116 (im Folgenden **Studie 116** genannt) handelt es sich um ein Register für die Datenerfassung zur Bestimmung der endgültigen Behandlungsergebnisse von Patienten mit multiresistenter Tuberkulose, die zuvor an Studien zur Bewertung der Behandlung mit Delamanid teilgenommen hatten. Studie 242-12-401 (im Folgenden **Studie 401** genannt) ist ein Report des Compassionate Use-Programms.

Studienpopulationen

Insgesamt durchliefen 219 Patienten das Screening für **Studie 208**. Von diesen erhielten 213 Patienten mindestens eine Dosis Delamanid. 137 Patienten hatten die längste Einnahmedauer in der Dosisstufe Delamanid 100 mg BID (und wurden daher in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR zusammengefasst) und 76 Patienten hatten die längste Einnahmedauer in der Dosisstufe Delamanid 200 mg BID (und wurden daher in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR zusammengefasst).

Insgesamt schlossen 188 (88,3 %) Patienten die Studie ab. Drei Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, weil sie nicht mehr weiter beobachtet werden konnten: Patient 008-2121 (Delamanid 100 mg BID + OBR), Patient 010-1265 (Delamanid 100 mg BID + OBR) und Patient 002-1027 (Delamanid 200 mg BID + OBR). Sieben Patienten brachen die Behandlung mit Delamanid aufgrund von TEAEs (alle schwerwiegend) ab: Patient 009-1133 (Delamanid 100 mg BID + OBR; behandlungsbedingtes SUE von rechtsventrikulärem Versagen, das zum Tod führte, nachdem Delamanid 63 Tage lang abgesetzt worden war), Patient 001-2127 (Delamanid 100 mg BID + OBR; QTcF-Verlängerung), Patient 016-1314 (Delamanid 100 mg BID + OBR; unvollständiger Schwangerschaftsabbruch), Patient 001-1237 (Delamanid 200 mg BID + OBR; verlängertes QT-Intervall im EKG), Patient 002-1202 (Delamanid 200 mg BID + OBR; Lippen- und/oder Mundhöhlenkrebs), Patient 002-2143 (Delamanid 200 mg BID + OBR; akute Hepatitis), Patient 008-1290 (Delamanid 200 mg BID + OBR; Suizidversuch). Bei zwei Patienten wurde Delamanid abgesetzt, weil sie die im Protokoll festgelegten Abbruchkriterien erfüllten: Patient 008-2133 (Delamanid 100 mg BID + OBR) wurde aufgrund eines AV-Blocks bei Besuch 1 aus der Studie genommen, was einen Verstoß gegen die Ausschlusskriterien der Studie darstellte, und Patient 007-1088 (Delamanid 200 mg BID + OBR) wurde aufgrund der Entwicklung einer Resistenz gegen Delamanid aus der Studie genommen.

Vier Patienten wurden von ihrem Prüfarzt aus der Studie genommen: Patient 001-1323 (Delamanid 100 mg BID + OBR) wurde wegen mangelnder Compliance aus der Studie genommen; Patient 008-2086 (Delamanid 100 mg BID + OBR) wurde aus der Studie genommen, weil er nicht für etwa 15 Tage im Studienprogramm überwacht werden konnte; Patient 018-1303 (Delamanid 100 mg BID + OBR) wurde zurückgezogen, weil er die OBR-Vorschriften nicht einhielt und die Sputumkultur wieder ein positives MTB-Wachstum aufwies; und Patient 002-2055 (Delamanid 200 mg BID + OBR) wurde zurückgezogen, weil das Studienzentrum den Patienten nicht erreichen konnte. Sieben Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück: Die Patienten 001-1053, 001-1121, 001-1322, 001-2006, 010-1199, 016-2110, alle in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR und Patient 009-1156 in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR. Zwei Patienten wurden aufgrund von Protokollabweichungen aus der Studie genommen: Patient 010-1168 (Delamanid 100 mg BID + OBR) und Patient 002-1287 (Delamanid 200 mg BID + OBR) wurden wegen QTcF > 430 msec bei Studienbeginn bei Männern bzw. wegen Missbrauch nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel aus der Studie genommen (Tabelle 4-91).

Tabelle 4-91: Analysierte Populationen – Studie 242-07-208

Anzahl der Patienten	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137) n (%)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76) n (%)	Gesamt (n = 213) n (%)
Gescreent			219
Behandelt	137 (100,0)	76 (100,0)	213 (100,0)
Studie abgeschlossen	121 (88,3)	67 (88,2)	188 (88,3)
Studie abgebrochen ^a	16 (11,7)	9 (11,8)	25 (11,7)
Für Follow-up verloren	2 (1,5)	1 (1,3)	3 (1,4)
UE	3 (2,2)	4 (5,3)	7 (3,3)
Erfüllte Protokoll- Abbruchkriterien	1 (0,7)	1 (1,3)	2 (0,9)
Patient wurde vom Prüfarzt von der Teilnahme zurückgezogen	3 (2,2)	1 (1,3)	4 (1,9)
Einverständnis von Patient zurückgezogen	6 (4,4)	1 (1,3)	7 (3,3)
Protokollverletzung	1 (0,7)	1 (1,3)	2 (0,9)
Wirksamkeitsanalyse-Population ^b	132 (96,4)	73 (96,1)	205 (96,2)
Sicherheits-Population ^c	137 (100,0)	76 (100,0)	213 (100,0)
BID: bis in die (2 x täglich); OBR: optimized background treatment regimen; UE: unerwünschtes Ereignis a: Die prozentualen Anteile der Patienten wurden auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe berechnet. b: Alle eingeschlossenen Patienten, bei denen eine Messung zu Studienbeginn und eine Messung nach Studienbeginn für die Bewertung eines beliebigen Wirksamkeitsendpunkts zur Verfügung stand. c: Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis von Delamanid erhalten haben. Ein Patient kann nach einem anfänglichen Krankenhausaufenthalt von 2 Wochen auf 200 mg BID titriert worden sein. Die Patienten wurden nach der längsten Dauer der während der Studie verabreichten Delamanid-Dosis gruppiert.			

Demografische Merkmale für **Studie 208** sind in Tabelle 4-87 dargestellt. Die Mehrheit der in diese Studie aufgenommenen Patienten war männlich (70,9 %) und die meisten waren asiatischer Herkunft (58,2 %). Das Durchschnittsalter betrug 36,9 Jahre mit einer Spanne von 18 bis 64 Jahren. Der mittlere BMI lag bei 21,08 kg/m² mit einer Spanne von 13,1 bis 46,7 kg/m². Insgesamt lag bei 50,7 % der Patienten zu Beginn der Untersuchung eine Kavitation vor. Die meisten Patienten hatten normale Sehschärfenergebnisse (55,0 %) und die meisten hatten abnormale Audiometrieergebnisse (58,8 %). Ein größerer Prozentsatz der Patienten aus Europa und dem Mittelmeerraum titrierte auf die Delamanid-200 mg-Dosis und blieb in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe (69,4 %, 34/49) als Patienten aus anderen Regionen (Nordostasien: 21,1 %, 16/76 Patienten; Südostasien: 18,4 %, 9/49; und Amerika: 43,6 %, 17/39). Große Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden auch in Bezug auf die Ethnizität beobachtet, wobei Asiaten 73,0 % der Delamanid 100 mg + OBR BID-Gruppe ausmachten und nur 31,6 % der Delamanid 200 mg + OBR BID-Gruppe. Darüber hinaus wurde ein größerer

Prozentsatz der Patienten mit Vorhandensein von Kavitation im Vergleich zu Nicht-Kavitation auf die 200 mg BID-Dosis titriert und blieb in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe (32,7 %, 34/104). Dies galt auch für Patienten mit beidseitiger Kavitation (ein Indikator für eine weitreichendere und schwerere Erkrankung) (47,2 %, 17/36) im Vergleich zu Patienten mit einseitiger Kavitation (35,2 %, 25/71).

Das Durchschnittsalter (\pm SD) der Patienten in **Studie 116** betrug 36,0 Jahre (\pm 11,90), die Altersspanne lag zwischen 18 und 63 Jahren. Es gab mehr männliche als weibliche Patienten (278/421, 66,0 % gegenüber 143/421, 34,0 %). Mit einer Ausnahme waren alle Patienten entweder Asiaten (226/421, 53,7 %), andere (120/421, 28,5 %) oder Weiße (74/421, 17,6 %). Insgesamt erhielten 222/421 (52,7 %) Patienten zum Zeitpunkt der Zustimmung zur Teilnahme an der Studie 116 eine Behandlung gegen MDR-TB, während 199/421 (47,3 %) Patienten keine Behandlung gegen MDR-TB erhielten (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-90 zeigt die demographischen Charakteristika von **Studie 401**. Die Patienten waren im Durchschnitt 35 Jahre alt (Altersspanne 6-76 Jahre), die Mehrheit von ihnen war männlich (61 %, 124/202). Von den 202 Patienten waren 17 % (34/202) Kinder im Alter zwischen 6 und 17 Jahren. 94 % (189/202) der Patienten hatten ausschließlich pulmonale TB, während die restlichen 6 % (13/202) eine extra-pulmonale Beteiligung hatten, wie z. B. eine Beteiligung des zentralen Nervensystems, der Lymphknoten, des Kehlkopfs und der Knochen [7 von 13 Patienten hatten sowohl eine pulmonale als auch eine extra-pulmonale Erkrankung]. Etwa 85 % (171/202) der Patienten waren bei Studienbeginn kulturpositiv. Darüber hinaus hatten 61 % (123/202) der Patienten eine XDR-TB und 27 % (54/202) eine Prä-XDR-TB (definiert als MDR-TB mit zusätzlicher Resistenz gegen ein Fluorchinolon oder einen injizierbaren Zweitlinienwirkstoff). Mehrere Patienten hatten erhebliche Koinfektionen: 33 % (66/202) mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), 5 % (11/202) mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) und 1 % (3/202) mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV). Alle erhielten während ihrer MDR/XDR-TB-Behandlung eine gleichzeitige antiretrovirale Therapie. Außerdem lag bei 5 % (11/202) der Patienten ein Diabetes mellitus vor.

Die Mehrheit der Patienten (54 %, 106/202) erhielt Delamanid in Kombination mit Bedaquilin. 40 % (42/106) von ihnen begannen mit Bedaquilin, bevor sie mit Delamanid begannen (im Durchschnitt 204 Tage vor Beginn der Behandlung mit Delamanid; Spanne: 6 - 1113 Tage), und 59 % (63/106) waren zu Beginn der Behandlung naiv gegenüber beiden Medikamenten.

Von den 202 Patienten, die mit einer Delamanid-haltigen Therapie begannen, schlossen 172 die 24-wöchige Behandlung mit Delamanid zusätzlich zu einem OBR ab, während 11 Patienten die Behandlung entweder endgültig abbrachen oder nicht weiterverfolgt wurden.

23 von 202 Patienten (11 %), die eine Delamanid-Therapie begannen, starben; von diesen Patienten starben 19 (9 %, 19/202) vor Abschluss einer 24-wöchigen Behandlung mit Delamanid. Von den Patienten, die eine 24-wöchige Delamanid + OBR-Behandlung abschlossen, waren 85 % (147/172) vor Beginn der Delamanid-Therapie kulturpositiv und wurden hinsichtlich der Wirksamkeit der Behandlung in Bezug auf die Kulturumstellung

untersucht. Alle 202 eingeschlossenen Patienten wurden auf ihre Behandlungssicherheit hin untersucht.

Studienziele und patientenrelevante Endpunkte

Das primäre Ziel von **Studie 208** war es, erweiterte Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit einer längerfristigen Exposition mit Delamanid für bis zu 6 zusätzliche Monate über die Exposition in der Studie 204 hinaus zu erhalten. Das sekundäre Ziel dieser Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von Delamanid in einer Dosierung von 100 mg BID und 200 mg BID (für Patienten, die auf die höhere Dosis titriert wurden), die oral in Kombination mit OBR über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten bei Patienten, die die Studie 204 abgeschlossen hatten, verabreicht wurde. Darüber hinaus sollte diese Studie Patienten, die weiterhin einen klinischen Nutzen aus der Delamanid-Behandlung zogen, einen zusätzlichen Zugang zu Delamanid ermöglichen oder Patienten, die in Studie 204 ein Placebo erhalten hatten, erstmals Zugang zu Delamanid gewähren. Patientenrelevante Endpunkte, die in dieser Studie gemessen wurden, waren:

- Sicherheit und Verträglichkeit, gemessen mit der Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UEs)
- Wirksamkeitsergebnisse, basierend auf Sputumkultur-Ergebnissen unter Verwendung von MGIT und festen Nährmedien (dauerhafte Konversion, neue Konversion, keine Konversion, Reversion, Ansprechen auf die Behandlung, Nicht-Ansprechen auf die Behandlung).

Die **Studie 116** wurde konzipiert, um die Ergebnisse am Ende der MDR-TB-Behandlung von Patienten zu bewerten, die zuvor an Studien teilgenommen hatten, die die Sputumkultur-Konversion während der Intensivphase der MDR-TB-Therapie untersuchen sollten. Die von der WHO (World Health Organization (WHO), 2008) definierten und von den behandelnden Ärzten dieser Patienten festgelegten Behandlungsergebnisse wurden am Ende der Fortsetzungsphase zusammen mit den während der MDR-TB-Behandlung gesammelten Sputumkultur-Daten bewertet und interpretiert. Den Patienten wurde dann eines der folgenden Ergebnisse zugewiesen: geheilt, Behandlung abgeschlossen, gestorben, Behandlung nicht erfolgreich oder Behandlung abgebrochen.

Bei den Patienten im Compassionate Use-Programm (**Studie 401**) wurden die Ergebnisvariablen Sputumkultur-Konversion sowie Sicherheit und Verträglichkeit untersucht.

Intervention und Vergleichstherapie

In **Studie 208** erhielten alle teilnehmenden Patienten eine Anfangsdosis von 100 mg Delamanid BID, mit der Möglichkeit, nach einem anfänglichen Krankenhausaufenthalt von 2 Wochen auf 200 mg BID zu titrieren, je nach Ermessen der Prüfarzte. Alle Patienten erhielten OBR in Kombination mit Delamanid. Eine Vergleichstherapie gab es nicht.

In der Regel umfasste das optimierte Hintergrund-Behandlungsschema (OBR) folgende Zweitlinien-Arzneimittel:

- Amikacin
- Capreomycin
- Cycloserine
- Ethambutol
- Ethionamide
- Prothionamide
- Gatifloxacin
- Levofloxacin
- Kanamycin
- Ofloxacin
- Paraaminosalicylsäure
- Pyrazinamid
- Streptomycin

Die Dauer der Exposition gegenüber Delamanid ist in Tabelle 4-92 dargestellt. Insgesamt 213 Patienten waren während der Studie 208 gegenüber Delamanid exponiert (70,0 % der Patienten waren 182 Tage lang gegenüber Delamanid exponiert), mit einem Mittelwert von 170,5 Tagen (Bereich 6 bis 186 Tage).

Tabelle 4-92: Dauer der Exposition gegenüber Delamanid – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)

Parameter	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137) n (%)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76) n (%)	Gesamt (n = 213) n (%)
Dauer ^a (Tage)			
Mittelwert (SD)	169,6 (40,43)	172,1 (27,95)	170,5 (36,42)
Spanne	6 - 186	69 - 184	6 - 186
Dauer in Kategorien (Tage)			
< 7	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
≥ 7 und < 14	2 (1,5)	0 (0,0)	2 (0,9)
≥ 14 und < 28	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
≥ 28 und < 42	4 (2,9)	0 (0,0)	4 (1,9)
≥ 42 und < 70	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,5)
≥ 70 und < 98	3 (2,2)	3 (3,9)	6 (2,8)
≥ 98 und < 126	1 (0,7)	3 (3,9)	4 (1,9)
≥ 126 und < 154	0 (0,0)	2 (2,6)	2 (0,9)
Dauer in Kategorien (Tage)			
≥ 154 und < 182	26 (19,0)	17 (22,4)	43 (20,2)
≥ 182	99 (72,3)	50 (65,8)	149 (70,0)
BID: bis in die (2 x täglich); OBR: optimized background treatment regimen; SD: Standardabweichung a: Die Dauer der Exposition wurde berechnet als (Datum der letzten Dosis - Datum der ersten Dosis) + 1. Ein Patient kann nach einem anfänglichen Krankenhausaufenthalt von 2 Wochen auf 200 mg BID titriert worden sein. Die Patienten wurden nach der längsten Dauer der während der Studie verabreichten Delamanid-Dosis gruppiert. Alle Patienten hatten eine Behandlungslücke (d. h. eine Behandlungsunterbrechung) zwischen Studie 204 und Studie 208; die in hier dargestellte Exposition gilt jedoch nur für Studie 208, unabhängig von der Exposition in Studie 204 oder der Behandlungslücke zwischen den Studien.			

In **Studie 116** gab es keine Intervention, es handelt sich um eine reine Beobachtungsstudie.

Studie 401 ist der Report über das Compassionate Use-Programm. Patienten in diesem Programm erhielten 24 Wochen lang Delamanid zusammen mit einem OBR - 100 mg zweimal täglich bei einem Körpergewicht ≥ 35 kg oder 50 mg zweimal täglich bei Patienten mit einem Gewicht von mehr als 20 kg und weniger als 35 kg.

Studien- und Nachbeobachtungsdauer

Studie 208 begann im März 2009. Das Studienmedikament Delamanid wurde in der jeweiligen Dosierung in Kombination mit OBR für 26 Wochen verabreicht. Ab Woche 27 erfolgte die alleinige Behandlung mit OBR. Die Teilnehmer wurden für mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis Delamanid nachbeobachtet. Reguläres Studienende war im Oktober 2011.

Studie 116 begann im Februar 2011. Die Teilnehmer wurden bis zu 24 Monate ab der ersten Dosis des Studienmedikaments oder bis Behandlungsende (je nachdem, was zuerst eintrat) nachbeobachtet. Reguläres Studienende war im März 2012.

Das in **Studie 401** beschriebene Compassionate Use-Programm dauerte von Februar 2014 bis Ende November 2019.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien 208 und 116 wurden in Studienzentren auf den Philippinen, in Lettland, Estland, Südkorea, Peru, China, Japan, USA und Ägypten durchgeführt. Das Compassionate Use-Programm (**Studie 401**) wurde in Armenien, Haiti, Mexiko, der Russischen Föderation, Weißrussland, Indien, Namibia, Südafrika, Georgien, Italien, Papua-Neuguinea, Swasiland, Chile, Kasachstan, Peru, Schweiz, China, Libanon, auf den Philippinen und in den USA durchgeführt. Die Versorgungskontexte in den Studienländern unterscheiden sich zum Teil vom deutschen Versorgungskontext. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen an der Studie teilnehmenden Bevölkerungsgruppen und den Patienten in Deutschland vor, die sich auf die Studienergebnisse auswirken könnten. Die heterogene Studienpopulation spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider. Die Mehrheit der in Deutschland an MDR-TB erkrankten Patienten stammt aus dem Ausland (Robert Koch-Institut (RKI), 2020). Darüber hinaus basiert die Zusammenstellung des Behandlungsschemas auf den WHO-Richtlinien (wie in Deutschland) sowie auf lokalen Richtlinien. Auch die verwendeten Medikamente sind dieselben wie in Deutschland, und das Regime wird auf der Grundlage des Resistenzprofils des Patienten individuell zusammengestellt. Die Wahl der Medikamente kann durch andere Faktoren wie die Erfahrung des behandelnden Arztes mit einem bestimmten Medikament oder die lokale Verfügbarkeit beeinflusst werden.

Heyckendorf et al. beschreiben in ihrer Publikation die deutsche Versorgungsrealität von 30 Patienten mit einer MDR-TB, die unter anderem mit Delamanid behandelt wurden. Einer der Studienorte in dieser Publikation ist eines der größten TB-Zentren Deutschlands und gleichzeitig das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien, das sich auf die Behandlung der MDR-TB spezialisiert hat (Robert Koch-Institut (RKI), 2021, Heyckendorf et al., 2018).

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus den im vorliegenden Dossier präsentierten Studien 208, 116 und 401 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der weiteren Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – Weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
242-07-208	nein	nein	nein	nein	ja	ja
242-10-116	nein	nein	nein	nein	ja	ja
242-12-401	nein	nein	nein	nein	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht randomisierte, nicht verblindete Studien ohne Vergleichsgruppe unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungsrisiko. Daher muss das Verzerrungsrisiko für die Studien 208, 116 und 401 als hoch eingestuft werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Wirksamkeit	Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse	Sicherheit und Verträglichkeit
242-07-208	ja	nein	ja
242-10-116	nein	ja	nein
242-12-401	ja	nein	ja

4.3.2.3.3.1 Endpunkt Wirksamkeit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Operationalisierung von Endpunkt Wirksamkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
242-07-208	Die Patienten, die an der Studie 208 teilnahmen, hatten zu Studienbeginn einen unterschiedlichen SCC-Status und aufgrund von Verzögerungen bei der lokalen Genehmigung des Protokolls an einigen Standorten auch unterschiedliche Zeiträume zwischen dem Abschluss der Studie 204 und dem Eintritt in diese Studie. Um eine aussagekräftige Analyse des Auftretens und der Dauerhaftigkeit von SCC über den 26-wöchigen Zeitraum der Studie 208 zu ermöglichen, wurde zunächst der Ausgangsstatus von SCC ermittelt. Sputumdaten von Woche 0 bis Woche 4 wurden zur Klassifizierung des SCC-Basisstatus eines Patienten verwendet. Die Patienten wurden als Patienten mit SCC zu Studienbeginn eingestuft, wenn von Woche 0 bis Woche 4 keine MTB-positive Sputumkultur vorlag. Patienten wurden als Patienten ohne SCC bei Studienbeginn eingestuft, wenn bei Sputumkulturen von Woche 0 bis Woche 4 ein positives Wachstum von MTB festgestellt wurde.

Studie	Operationalisierung
242-07-208	<p>Anhand des SCC-Status zu Studienbeginn wurden die folgenden Endpunkte auf Patientenebene von Woche 6 bis Woche 26 bewertet:</p> <p>Dauerhafte Konversion wurde definiert als das Vorliegen einer SCC zu Studienbeginn und Nicht-Vorliegen eines MTB-positiven Kulturergebnisses während des 26-wöchigen Studienzeitraums.</p> <p>Neue Konversion wurde definiert als das Nicht-Vorliegen einer SCC zu Studienbeginn und anschließende Erfüllung der Definition von SCC. Ein Patient wurde als SCC-Patient eingestuft, wenn er/sie zwei aufeinanderfolgende Sputumkulturen mit negativem MTB-Wachstum im Abstand von mindestens 28 Tagen nach seiner/ihrer letzten Sputumkultur mit positivem Wachstum hatte.</p> <p>Keine Konversion wurde definiert als das Nicht-Vorliegen einer SCC zu Studienbeginn und Nicht-Erreichen einer SCC während des 26-wöchigen Studienzeitraums.</p> <p>Reversion wurde definiert als das Vorliegen einer SCC zu Studienbeginn und Vorliegen mindestens einer MTB-positiven Kultur während des 26-wöchigen Studienzeitraums.</p> <p>Auf der Grundlage dieser Klassifizierung der Patienten wurden diese Gruppen kombiniert, um die Gesamtwirksamkeit wie folgt zu bestimmen:</p> <p>Ansprechen auf die Behandlung wurde als dauerhafte oder neue Konversion definiert.</p> <p>Nicht-Ansprechen auf die Behandlung wurde als keine Konversion oder Reversion definiert</p>
242-10-116	Endpunkt nicht berichtet.
242-12-401	SCC nach 24-wöchiger Behandlung mit Delamanid.
MHK: Minimale Hemmstoff-Konzentration; MTB: Mycobacterium tuberculosis; SCC: sputum culture conversion	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Wirksamkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
242-07-208	nein	ja	ja	ja

Nicht randomisierte, nicht verblindete Studien ohne Vergleichsgruppe unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungsrisiko. Daher muss das Verzerrungsrisiko auf Ebene des Endpunktes „Wirksamkeit“ für Studie 208 als hoch eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie 242-07-208

Auf der Grundlage des MGIT-Systems (unabhängig vom Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Kavitationen) sprachen 78,0 % (160/205) der Patienten auf die Behandlung an, darunter 69,8 % (143/205) der Patienten mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion und 8,3 % (17/205) der Patienten mit neuer Konversion. 22,0 % (45/205) der Patienten sprachen nicht auf die Behandlung an, darunter 11,7 % (24/205) der Patienten mit Reversion und 10,2 % (21/205) der Patienten mit keiner Konversion. Der prozentuale Anteil der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, war in der Gruppe mit Delamanid 100 mg BID + OBR und in der Gruppe mit Delamanid 200 mg BID + OBR ähnlich (79,5 %, 105/132 bzw. 75,3 %, 55/73). Der Gesamtprozentsatz der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, war in der Gruppe ohne Kavitationen etwas höher als in der Gruppe mit Kavitationen (80,6 %, 83/103 vs. 75,5 %, 77/102). Nach Behandlungsgruppe und Vorhandensein von Kavitationen betrug der Prozentsatz der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, auf der Grundlage des MGIT-Systems 79,4 % (50/63) in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR im Vergleich zu 69,2 % (27/39) in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR (Tabelle 4-97).

Auf der Grundlage fester Nährmedien (unabhängig vom Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Kavitation) sprachen 82,0 % der Patienten (168/205) auf die Behandlung an, darunter 73,7 % (151/205) der Patienten, die eine dauerhafte SCC hatten, und 8,3 % (17/205) der Patienten, die eine neue SCC hatten. 18,0 % (37/205) der Patienten sprachen nicht auf die Behandlung an, darunter 10,2 % (21/205) der Patienten, die eine Reversion hatten, und 7,8 % (16/205) der Patienten, die keine Konversion hatten. Der Prozentsatz der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, war in der Gruppe mit Delamanid 100 mg BID + OBR ähnlich hoch wie in der Gruppe mit Delamanid 200 mg BID + OBR (81,8 %, 108/132 bzw. 82,2 %, 60/73). Der Gesamtprozentsatz der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, war in der Gruppe ohne Kavitationen etwas höher als in der Gruppe mit Kavitationen (84,5 %, 87/103 vs. 79,4 %, 81/102). Aufgeschlüsselt nach Behandlungsgruppe und Vorhandensein von Kavitationen betrug der Prozentsatz der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, auf der Grundlage der festen Nährmedien 81,0 % (51/63) in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR gegenüber 76,9 % (30/39) in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR (Tabelle 4-98).

Interessant ist, dass sowohl bei Verwendung von MGIT-Kulturen als auch bei festen Nährmedien der Prozentsatz der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe bei Patienten ohne Kavitationen (n = 34) größer war (MGIT: 82,4 %, 28/34; feste Nährmedien: 88,2 %, 30/34) als bei Patienten mit Kavitationen (n = 39) (MGIT: 69,2 %, 27/39; feste Nährmedien: 76,9 %, 30/39). Dies wurde in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR nicht beobachtet, in der der Prozentsatz der Patienten, die auf

die Behandlung ansprachen, bei Patienten mit Kavitationen (n = 63) (MGIT: 79,4 %, 50/63; solid: 81,0 %, 51/63) und ohne Kavitationen (n = 69) ähnlich war (MGIT: 79,7 %, 55/69; feste Nährmedien: 82,6 %, 57/69). Der Prozentsatz der Patienten mit Kavitationen, die auf die Behandlung ansprachen, war in der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe größer als in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe, sowohl für MGIT als auch für feste Nährmedien, was wahrscheinlich das Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen im Anteil der Patienten mit bilateraler Kavitation widerspiegelt (29,2 %, 19/65 in der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe gegenüber 40,5 %, 17/42 in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe) und darauf hindeutet, dass die Delamanid 200 mg-Gruppe insgesamt eine umfangreichere und schwerere Erkrankung aufwies.

Die Reversionsrate unter den Patienten (Patienten, die eine SCC erreicht hatten und deren Sputumkultur-Status zu einem erneuten MTB-Wachstum zurückkehrte) war in der Studie 208 niedriger (11,7 % bei MGIT, 10,2 % bei festen Nährmedien) als in einer großen Meta-Analyse von MDR-TB-Behandlungskohorten (18 % überwiegend unter Verwendung fester Nährmedien) (Gammino et al., 2011).

Tabelle 4-97: Zusammenfassung des Behandlungsergebnisses (MGIT-System) – Studie 242-07-208 (Wirksamkeitsanalyse-Population)

Parameter	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137)		Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76)		Gesamt (n = 213)	
	n/N ^a (%)	95 %-KI	n/N ^a (%)	95 %-KI	n/N ^a (%)	95 %-KI
Kavitationen vorhanden						
Ansprechen auf Behandlung ^b	50/63 (79,4)	67,3; 88,5	27/39 (69,2)	52,4; 83,0	77/102 (75,5)	66,0; 83,5
Nicht-Ansprechen auf die Behandlung ^c	13/63 (20,6)	11,5; 32,7	12/39 (30,8)	17,0; 47,6	25/102 (24,5)	16,5; 34,0
Keine Kavitationen vorhanden						
Ansprechen auf Behandlung ^b	55/69 (79,7)	68,3; 88,4	28/34 (82,4)	65,5; 93,2	83/103 (80,6)	71,6; 87,7
Nicht-Ansprechen auf die Behandlung ^c	14/69 (20,3)	11,6; 31,7	6/34 (17,6)	6,8; 34,5	20/103 (19,4)	12,3; 28,4
Gesamt						
Ansprechen auf Behandlung ^b	105/132 (79,5)	71,7; 86,1	55/73 (75,3)	63,9; 84,7	160/205 (78,0)	71,8; 83,5
Nicht-Ansprechen auf die Behandlung ^c	27/132 (20,5)	13,9; 28,3	18/73 (24,7)	15,3; 36,1	45/205 (22,0)	16,5; 28,2
BID: bis in die (2 x täglich); KI: Konfidenzintervall; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); OBR: optimized background treatment regimen a: N steht für die Anzahl der eingeschlossenen Patienten, bei denen eine Baseline- und eine Post-Baseline-Messung eines beliebigen Wirksamkeitsendpunkts durchgeführt wurde. b: Patienten mit dauerhafter Konversion und Patienten mit neuer Konversion. c: Patienten mit Reversion und ohne Konversion. Ein Patient kann nach einem anfänglichen Krankenhausaufenthalt von 2 Wochen auf 200 mg BID titriert worden sein. Die Patienten wurden nach der längsten Dauer der während der Studie verabreichten Delamanid-Dosis gruppiert.						

Tabelle 4-98: Zusammenfassung des Behandlungsergebnisses (feste Nährmedien) – Studie 242-07-208 (Wirksamkeitsanalyse-Population)

Parameter	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137)		Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76)		Gesamt (n = 213)	
	n/N ^a (%)	95 %-KI	n/N ^a (%)	95 %-KI	n/N ^a (%)	95 %-KI
Kavitationen vorhanden						
Ansprechen auf Behandlung ^b	51/63 (81,0)	69,1; 89,8	30/39 (76,9)	60,7; 88,9	81/102 (79,4)	70,3; 86,8
Nicht-Ansprechen auf die Behandlung ^c	12/63 (19,0)	10,2; 30,9	9/39 (23,1)	11,1; 39,3	21/102 (20,6)	13,2; 29,7
Keine Kavitationen vorhanden						
Ansprechen auf Behandlung ^b	57/69 (82,6)	71,6; 90,7	30/34 (88,2)	72,5; 96,7	87/103 (84,5)	76,0; 90,9
Nicht-Ansprechen auf die Behandlung ^c	12/69 (17,4)	9,3; 28,4	4/34 (11,8)	3,3; 27,5	16/103 (15,5)	9,1; 24,0
Gesamt						
Ansprechen auf Behandlung ^b	108/132 (81,8)	74,2; 88,0	60/73 (82,2)	71,5; 90,2	168/205 (82,0)	76,0; 87,0
Nicht-Ansprechen auf die Behandlung ^c	24/132 (18,2)	12,0; 25,8	13/73 (17,8)	9,8; 28,5	37/205 (18,0)	13,0; 24,0
BID: bis in die (2 x täglich); KI: Konfidenzintervall; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); OBR: optimized background treatment regimen a: N steht für die Anzahl der eingeschlossenen Patienten, bei denen eine Baseline- und eine Post-Baseline-Messung eines beliebigen Wirksamkeitsendpunkts durchgeführt wurde. b: Patienten mit dauerhafter Konversion und Patienten mit neuer Konversion. c: Patienten mit Reversion und ohne Konversion. Ein Patient kann nach einem anfänglichen Krankenhausaufenthalt von 2 Wochen auf 200 mg BID titriert worden sein. Die Patienten wurden nach der längsten Dauer der während der Studie verabreichten Delamanid-Dosis gruppiert.						

Studie 242-12-401

Von den Patienten, die bei der Aufnahme in das Compassionate Use-Programm 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 (Tabelle 4-99). Von den 123 XDR-TB-Patienten, die in das Programm aufgenommen wurden, schlossen 90 (73 %) ihre Delamanid-Therapie ab und waren vor Beginn der Behandlung mit Delamanid kulturpositiv. Bei etwa 77 % (69/90) dieser Patienten wurde eine Kulturnegativität festgestellt.

Tabelle 4-99: Zusammenfassung der Behandlungsergebnisse – Studie 242-12-401

Charakteristikum	n (%)
Patienten, mit abgeschlossener 24-wöchiger Delamanid-Behandlung, n (%)	
Ja	172 (85)
Nein	30 (15)
Kulturstatus bei Beginn der Delamanid-Behandlung, n (%)	
Negativ	25 (15)
Positiv	147 (85)
Kulturstatus nach 24 Wochen	
Negativ	116 (79)
Positiv	22 (15)
Unbekannt	9 (6)
Delamanid wurde abgesetzt/Patienten wurden nicht weiterverfolgt, n (%)	11 (5)

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 208 wurde in Studienzentren auf den Philippinen, in Lettland, Estland, Südkorea, Peru, China und Japan durchgeführt. Das Compassionate Use-Programm (Studie 401) wurde in Armenien, Haiti, Mexiko, der Russischen Föderation, Weißrussland, Indien, Namibia, Südafrika, Georgien, Italien, Papua-Neuguinea, Swasiland, Chile, Kasachstan, Peru, Schweiz, China, Libanon, auf den Philippinen und in den USA durchgeführt. Die Versorgungskontexte in den Studienländern unterscheiden sich zum Teil vom deutschen Versorgungskontext. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen an der Studie teilnehmenden Bevölkerungsgruppen und den Patienten in Deutschland vor, die sich auf die Studienergebnisse auswirken könnten. Die heterogene Studienpopulation spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider. Die Mehrheit der in Deutschland an MDR-TB erkrankten Patienten stammt aus dem Ausland (Robert Koch-Institut (RKI), 2020). Darüber hinaus basiert die Zusammenstellung des Behandlungsschemas auf den WHO-Richtlinien (wie in Deutschland) sowie auf lokalen Richtlinien. Auch die verwendeten Medikamente sind dieselben wie in Deutschland, und das Regime wird auf der Grundlage des Resistenzprofils des Patienten individuell zusammengestellt. Die Wahl der Medikamente kann durch andere Faktoren wie die Erfahrung des behandelnden Arztes mit einem bestimmten Medikament oder die lokale Verfügbarkeit beeinflusst werden.

Heyckendorf et al. beschreiben in ihrer Publikation die deutsche Versorgungsrealität von 30 Patienten mit einer MDR-TB, die unter anderem mit Delamanid behandelt wurden. Einer der Studienorte in dieser Publikation ist eines der größten TB-Zentren Deutschlands und gleichzeitig das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien, das sich auf die Behandlung der MDR-TB spezialisiert hat (Robert Koch-Institut (RKI), 2021, Heyckendorf et al., 2018).

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus den Studien 208 und 401 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Operationalisierung von Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
242-07-208	Endpunkt nicht berichtet.
242-10-116	<p>Auf der Grundlage der verfügbaren mikrobiologischen Daten (Sputumkulturen unter Verwendung von MGIT und festen Nährmedien) wurde das Behandlungsergebnis der Patienten gemäß den Definitionen der (World Health Organization (WHO), 2008) beurteilt:</p> <p>Geheilt: Ein Patient, der die Behandlung gemäß dem Programmprotokoll abgeschlossen hat und in den letzten 12 Monaten der Behandlung mindestens fünf aufeinanderfolgende negative Kulturen aus Proben aufweist, die im Abstand von mindestens 30 Tagen entnommen wurden. Wird in diesem Zeitraum nur eine positive Kultur gemeldet und gibt es keine begleitenden klinischen Anzeichen für eine Verschlechterung, kann ein Patient dennoch als geheilt gelten, sofern auf diese positive Kultur mindestens drei aufeinander folgende negative Kulturen im Abstand von mindestens 30 Tagen folgen.</p> <p>Behandlung abgeschlossen: Ein Patient, der die Behandlung gemäß dem Programmprotokoll abgeschlossen hat, aber die Definition für Heilung nicht erfüllt, weil keine bakteriologischen Ergebnisse vorliegen (d. h. in den letzten 12 Monaten der Behandlung wurden weniger als fünf Kulturen angelegt).</p> <p>Gestorben: Ein Patient, der aus irgendeinem Grund im Verlauf der MDR-TB-Behandlung verstorben ist (dies war kein vom Prüfer bewertetes Ergebnis, sondern wurde anhand des Formulars zum Abschlussstatus ermittelt).</p>

Studie	Operationalisierung
242-10-116	<p>Behandlung nicht erfolgreich: ein Patient, bei dem zwei oder mehr der fünf Sputumkulturen, die in den letzten 12 Monaten der Therapie entnommen wurden, positiv waren, oder bei dem eine der letzten drei Sputumkulturen positiv war.</p> <p>Behandlung abgebrochen: Ein Patient, dessen Behandlung aus irgendeinem Grund ohne ärztliche Genehmigung für zwei oder mehr aufeinanderfolgende Monate unterbrochen wurde.</p>
MDR-TB: Multidrug-resistant tuberculosis; MTB: Mycobacterium tuberculosis	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
242-10-116	nein	ja	ja	ja

Nicht randomisierte, nicht verblindete Studien ohne Vergleichsgruppe unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungsrisiko. Daher muss das Verzerrungsrisiko auf Ebene des Endpunktes „Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse“ für Studie 116 als hoch eingestuft werden. Auf die Änderung der Definitionen der Behandlungsergebnisse durch die WHO nach Abschluss der Studie 116 wird in Abschnitt 4.4.1 eingegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie 242-10-116

Das endgültige Behandlungsergebnis nach dem Urteil des Prüfers ist in Tabelle 4-102 zusammengefasst. Insgesamt erfüllte etwa die Hälfte der Patienten (221/421 [52,5 %], 95 %-KI [47,7; 57,3]) die primäre Klassifizierung „geheilt“ nach dem Urteil des Prüfarztes und etwa 11 % der Patienten (48/421 [11,4 %], 95 %-KI [8,4; 14,4]) erfüllten die primäre Klassifizierung „Behandlung abgeschlossen“. Diese beiden Ergebnisse zusammengenommen ergeben ein erfolgreiches Behandlungsergebnis von 63,9 % (269/421) für alle Patienten.

Insgesamt erfüllten 58 von 421 Patienten (13,8 %) die Klassifizierung „Behandlung nicht erfolgreich“ und 73 von 421 Patienten (17,3 %) die Klassifizierung „Behandlung abgebrochen“. 21 von 421 Patienten (5,0 %) starben. Diese drei Ergebnisse zusammengenommen ergeben ein nicht-erfolgreiches Behandlungsergebnis von 36,1 % (152/421) für alle Patienten.

Tabelle 4-102: Endgültiges Behandlungsergebnis nach Einschätzung des Prüfers – Studie 242-10-116 (Eingeschriebene Patienten aus Studie 204)

Primäre Klassifizierung	Patienten aus Studie 204 (n = 421)	
	n (%)	95 %-KI
Erfolgreiches Behandlungsergebnis	269 (63,9)	
Geheilt	221 (52,5)	(47,7; 57,3)
Behandlung abgeschlossen	48 (11,4)	(8,4; 14,4)
Nicht-erfolgreiches Behandlungsergebnis	152 (36,1)	
Behandlung nicht erfolgreich	58 (13,8)	(10,5; 17,1)
Behandlung abgebrochen	73 (17,3)	(13,7; 21,0)
Gestorben ^a	21 (5,0)	(3,1; 7,5)
KI: Konfidenzintervall		
a: Mortalität war kein vom Prüfer bewertetes Ergebnis, sondern wurde anhand des Formulars für den Abschlussstatus ermittelt.		

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 116 wurde in Studienzentren auf den Philippinen, in Lettland, Estland, Südkorea, Peru, China, Japan, Ägypten und USA durchgeführt. Die Versorgungskontexte in den Studienländern unterscheiden sich zum Teil vom deutschen Versorgungskontext. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen an der Studie teilnehmenden Bevölkerungsgruppen und den Patienten in Deutschland vor, die sich auf die Studienergebnisse auswirken könnten. Die heterogene Studienpopulation spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider. Die Mehrheit der in Deutschland an MDR-TB erkrankten Patienten stammt aus dem Ausland (Robert Koch-Institut (RKI), 2020). Darüber hinaus basiert die Zusammenstellung des Behandlungsschemas auf den WHO-Richtlinien (wie in Deutschland) sowie auf lokalen Richtlinien. Auch die verwendeten Medikamente sind dieselben wie in Deutschland, und das Regime wird auf der Grundlage des Resistenzprofils des Patienten individuell zusammengestellt. Die Wahl der Medikamente kann durch andere Faktoren wie die Erfahrung des behandelnden Arztes mit einem bestimmten Medikament oder die lokale Verfügbarkeit beeinflusst werden.

Heyckendorf et al. beschreiben in ihrer Publikation die deutsche Versorgungsrealität von 30 Patienten mit einer MDR-TB, die unter anderem mit Delamanid behandelt wurden. Einer der Studienorte in dieser Publikation ist eines der größten TB-Zentren Deutschlands und gleichzeitig das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien, das sich auf die

Behandlung der MDR-TB spezialisiert hat (Robert Koch-Institut (RKI), 2021, Heyckendorf et al., 2018).

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus Studie 116 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.3 Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
242-07-208	<p>Alle UEs und IREs wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ende der 28-tägigen Nachbeobachtungszeit für den einzelnen Patienten erfasst und dokumentiert. Zu den Ausnahmen gehörten Schwangerschaft und SUEs, die als möglicherweise kausal mit Delamanid oder den Prüfverfahren in Zusammenhang stehend angesehen wurden und die über das Ende der Studie hinaus meldepflichtig blieben.</p> <p>Der Prüfer untersuchte die Patienten während des Beobachtungszeitraums auf das Auftreten von UEs bei jedem planmäßigen oder außerplanmäßigen Studienbesuch. Ein UE wurde als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Studienpatienten definiert, das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stand. Ein UE war somit jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. eines anormalen Laborergebnisses), Symptom oder Krankheit, das zeitlich mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung zusammenhing, unabhängig davon, ob es als kausal mit Delamanid oder den Verfahren der klinischen Prüfung in Verbindung gebracht wurde oder nicht. Eine klinisch signifikante Verschlechterung des Gesundheitszustands des Patienten im Vergleich zu dem bei Studienbeginn dokumentierten Gesundheitszustand des Patienten stellt ein TEAE dar. Abnormale Bewertungsergebnisse aus Screening- oder Baseline-Untersuchungen waren keine UEs. Abnormale Labortestergebnisse galten als TEAE, wenn sie nach Ansicht des Prüfarztes eine abnormale (d. h. klinisch signifikante) Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für den jeweiligen Patienten darstellte. Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, wenn es zum Tod führte, lebensbedrohlich war, eine anhaltende oder erhebliche Behinderung oder Invalidität zur Folge hatte, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderte, eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler war oder ein anderes medizinisch bedeutsames Ereignis darstellte, das nach angemessenem ärztlichem Ermessen den Patienten gefährdet haben könnte und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich gemacht hätte, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. Darüber hinaus wurde in dieser Studie ein UE einer QTcF-Verlängerung mit einem bestätigten absoluten Wert von > 500 msec oder ein im Vergleich zum Ausgangswert verlängertes QTcF, das mit klinischen Symptomen einherging, als Kriterium für den Schweregrad "medizinisch bedeutsam" betrachtet und war ebenfalls ein Ausschlusskriterium.</p>

Studie	Operationalisierung
242-07-208	<p>Bestimmte Ereignisse (UEs oder andere wichtige Sicherheitsinformationen) wurden im Prüfplan als IREs definiert. Diese Ereignisse waren dem Sicherheitskontakt des Sponsors unverzüglich mit Hilfe von Formularen zur sofortigen Sicherheitsmeldung zu melden.</p> <p>Um eine Voreingenommenheit bei der Frage nach UEs zu vermeiden, wurde den Patienten die folgende nichtleitende Frage gestellt: "Wie haben Sie sich gefühlt?" Der Prüfer überprüfte außerdem umgehend alle Ergebnisse der im Rahmen der klinischen Prüfung durchgeführten Untersuchungen, wie Laborergebnisse, EKGs, Vitalparameter, körperliche Untersuchungen, Urinanalysen usw., und bewertete sie auf klinisch relevante Veränderungen (Verschlechterungen) im Vergleich zum Ausgangswert; eine solche Veränderung wäre als UE zu werten gewesen. Alle während des Beobachtungszeitraums aufgetretenen UEs wurden in die Ausgangsdokumente und auch in die UE-Seite des Fallberichts bogen des Patienten eingetragen, einschließlich der folgenden Informationen: Datum des Beginns und der Beendigung der Behandlung; Schweregrad (gering, mäßig, schwer); kausaler Zusammenhang mit Delamanid (in Zusammenhang stehend, möglicherweise in Zusammenhang stehend, unwahrscheinlich in Zusammenhang stehend, nicht in Zusammenhang stehend); Ergebnis (genesen/gelöst, in Genesung/Lösung, genesen/gelöst mit Folgeerscheinungen, nicht genesen/nicht gelöst, tödlich, unbekannt); und ergriffene Maßnahmen in Bezug auf Delamanid (Dosis nicht geändert; nicht anwendbar; Medikament unterbrochen; Medikament abgesetzt; Dosis reduziert).</p> <p>Ein im Fallberichts bogen eingetragenes UE, das eine klinisch signifikante Verschlechterung des Schweregrads erfuhr oder das sich veränderte und ein Kriterium des Schweregrads erfüllte, war als neues UE einzutragen.</p>
242-10-116	<p>Endpunkt nicht berichtet.</p>
242-12-401	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde definiert als ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, das bei einem Patienten während der Teilnahme am CU-Programm auftrat und das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stand. Krankheitszeichen, Symptome und/oder Laboranomalien, die bereits vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bestanden, galten nicht als unerwünschte Ereignisse nach der Behandlung, es sei denn, sie haben sich in ihrer Art verändert oder in ihrer Schwere oder Häufigkeit verschlimmert.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde definiert als jedes Ereignis, das zu einem der folgenden Ergebnisse führte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod - Lebensbedrohlich, d. h. der Patient war nach Ansicht des Arztes zum Zeitpunkt des Ereignisses unmittelbar vom Tod bedroht. Nicht dazu gehörte ein Ereignis, das, wenn es in einer schwereren Form aufgetreten wäre, zum Tod hätte führen können. - Anhaltende oder erhebliche Behinderung/Invalidität - Erforderte einen stationären Krankenhausaufenthalt oder verlängerte den Krankenhausaufenthalt. Die folgenden Krankenhausaufenthalte, einschließlich Krankenhausaufenthalte zu sozialen Zwecken, galten nicht als SUEs: <ul style="list-style-type: none"> o Ein Besuch in der Notaufnahme oder einer anderen Krankenhausabteilung < 24 Stunden, der nicht zu einer Einweisung führte (es sei denn, es handelte sich um ein "wichtiges medizinisches Ereignis" oder ein lebensbedrohliches Ereignis) o Eine routinemäßige Gesundheitsuntersuchung, die eine Einweisung zum Zweck der Bestimmung des Ausgangswertes/Trends des Gesundheitszustandes erforderte

Studie	Operationalisierung
242-12-401	<ul style="list-style-type: none"> ○ Medizinisch-chirurgische Einweisung (Krankenhausaufenthalt) zu einem anderen Zweck als zur Behebung eines schlechten Gesundheitszustands und solche Krankenhausaufenthalte, die vor dem Eintritt in das CU-Programm geplant waren. In diesen Fällen war eine entsprechende Dokumentation erforderlich. ○ Krankenseinweisung(en) aufgrund anderer Lebensumstände, die keinen Einfluss auf den Gesundheitszustand hatten und keine medizinisch-chirurgische Intervention erforderten (z. B. Wohnungsmangel, wirtschaftliche Unzulänglichkeit, Entlastung der Pflegeperson, familiäre Umstände, administrative Gründe), d. h. aus sozialen Gründen ○ Ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer unzumutbaren Entfernung zwischen dem Wohnsitz des Patienten und dem Ort der Behandlung <ul style="list-style-type: none"> - Angeborene Anomalien/Geburtsfehler - Andere medizinisch bedeutsame Ereignisse, die nach angemessenem medizinischem Ermessen den Patienten hätten gefährden können und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern, z. B. allergischer Bronchospasmus, der eine intensive Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause erforderte, Krämpfe, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führten, oder die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder eines Drogenmissbrauchs. <p>Der Schweregrad der UEs wurde in folgende Kategorien eingeteilt: gering, mäßig und schwer. Nachstehend finden Sie Richtlinien für die Bewertung des Schweregrads:</p> <p>1 = Gering: Beschwerden werden wahrgenommen, beeinträchtigen aber nicht die täglichen Aktivitäten.</p> <p>2 = Mäßig: Die Beschwerden reichen aus, um die normale tägliche Aktivität einzuschränken oder zu beeinträchtigen.</p> <p>3 = Schwer: Unfähigkeit, zu arbeiten oder eine normale tägliche Tätigkeit auszuüben.</p> <p>Schweregrad ist nicht gleichbedeutend mit schwerwiegend. Schwere ist eine Kategorie zur Bewertung der Intensität eines Ereignisses, und sowohl UEs als auch SUEs konnten als schwerwiegend eingestuft werden.</p> <p>Delamanid-Kausalität: Die Beurteilung des Kausalzusammenhangs eines UE mit der Anwendung von Delamanid wurde wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - In Zusammenhang stehend: Es bestand die begründete Möglichkeit, dass ein zeitlicher und kausaler Zusammenhang zwischen Delamanid und dem UE bestand - Nicht in Zusammenhang stehend: Es bestand kein zeitlicher oder kausaler Zusammenhang zwischen Delamanid und dem UE.
<p>CU: compassionate use; IRE: Immediately reportable event; QTcF: frequenzkorrigiertes QT-Intervall, korrigiert mit Fridericia-Formel; TEAE: Treatment-emergent adverse event; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
242-07-208	nein	Ja	ja	ja
242-12-401	nein	Ja	ja	ja

Nicht randomisierte, nicht verblindete Studien ohne Vergleichsgruppe unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungsrisiko. Unerwünschte Ereignisse sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind. Aufgrund des breiten Nebenwirkungsprofils der in Studie 208 und dem Compassionate Use-Programms in Studie 401 eingesetzten Medikamente für die Hintergrundbehandlung (OBR) ist die Ableitung der Kausalität der unerwünschten Ereignisse jedoch erschwert. Eine Zuordnung der unerwünschten Ereignisse zum Studienmedikament ist nicht verzerrungsfrei möglich. Daher wird das Verzerrungsrisiko auf Ebene des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ für die Studien 208 und 401 als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie 242-07-208

Kurze Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Eine Gesamtzusammenfassung der UEs ist in Tabelle 4-105 dargestellt. Es ist wichtig, anzumerken, dass OBR allein zu einer zweistelligen Inzidenz einer Reihe von UEs führt und dass die OBR-Medikamente angesichts der Notwendigkeit, die Therapie für die MTB-Isolate einer bestimmten Person zu optimieren, nicht für alle Patienten gleich waren.

Insgesamt traten 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.

Tabelle 4-105: Zusammenfassung der TEAEs – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)

Anzahl an	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137) n (%)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76) n (%)	Gesamt (n = 213) n (%)
Patienten mit TEAEs ^a	126 (92,0)	74 (97,4)	200 (93,9)
TEAEs	897	410	1307
Patienten mit schwerwiegenden TEAEs	19 (13,9)	6 (7,9)	25 (11,7)
Patienten mit schweren TEAEs	10 (7,3)	2 (2,6)	12 (5,6)
Patienten, die die Studie aufgrund von UEs abbrachen	3 (2,2)	4 (5,3)	7 (3,3)
<p>BID: bis in die (2 x täglich); OBR: optimized background treatment regimen; TEAE: Treatment-emergent adverse event; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach Beginn der Einnahme von Delamanid auftrat, oder ein Ereignis mit einem Anfangsdatum vor dem Datum und der Uhrzeit der ersten Dosis von Delamanid, das nach der ersten Dosis von Delamanid anhielt oder aufhörte und vom Prüfarzt als schwerwiegend oder arzneimittelbedingt gemeldet wurde oder zum Abbruch, zur Unterbrechung oder zur Dosisreduktion führte oder zum Tod führte.</p> <p>Ein Patient kann nach einem anfänglichen Krankenhausaufenthalt von 2 Wochen auf 200 mg BID titriert worden sein. Die Patienten wurden nach der längsten Dauer der während der Studie verabreichten Delamanid-Dosis gruppiert.</p>			

Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAEs)

Die am häufigsten gemeldeten TEAEs (die von mindestens 5 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gemeldet wurden) sind in Tabelle 4-106 zusammengefasst.

Insgesamt wurde von 200/213 Patienten (93,9 %) berichtet, dass sie zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie ein TEAE hatten. Die am häufigsten gemeldeten TEAEs insgesamt (mit 10 % in der Gesamtpopulation) waren Kopfschmerzen (25,4 %), Schlaflosigkeit (23,5 %), Übelkeit (16,4 %), Erbrechen und Arthralgie (jeweils 13,6 %), Oberbauchschmerzen (11,7 %), Nasopharyngitis (11,3 %) und Schwindel (10,3 %). Bei der Häufigkeit von TEAEs insgesamt und nach einzelnen bevorzugten Begriffen wurden Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. TEAEs wurden von 92,0 % (126/137) der Patienten in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR und 97,4 % (74/76) der Patienten in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR berichtet. Zu den einzelnen TEAEs mit einem Unterschied zwischen den Gruppen von > 5 Prozentpunkten gehörten Palpitationen, Tinnitus, Oberbauchschmerzen, Erbrechen, erhöhter Kortisolspiegel im Blut, Hypokaliämie, Myalgie, Schwindel, Kopfschmerzen, Tremor, Reizung des Rachens, papulöser Ausschlag und Hitzewallungen mit einer höheren Inzidenz in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR und Übelkeit, Nasopharyngitis und Alkoholabusus mit einer höheren Inzidenz in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR. Die meisten dieser Unterschiede spiegeln wahrscheinlich das Ungleichgewicht in der Größe der Gruppen sowie Unterschiede in der individuellen Einnahme

von Anti-TB-Medikamenten wider. Die meisten TEAEs waren von geringer oder mäßiger Intensität.

Tabelle 4-106: Am häufigsten berichtete TEAEs mit einer Inzidenz von 5 % oder mehr in beiden Behandlungsgruppen – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)

SOC	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76)	Gesamt (n = 213)
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit jedwedem TEAE	126 (92,0)	74 (97,4)	200 (93,9)
Herzerkrankungen			
Palpitationen	18 (13,1)	0 (0,0)	18 (8,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Tinnitus	16 (11,7)	5 (6,6)	21 (9,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Bauchschmerzen	8 (5,8)	1 (1,3)	9 (4,2)
Schmerzen im Unterbauch	7 (5,1)	1 (1,3)	8 (3,8)
Schmerzen im Oberbauch	19 (13,9)	6 (7,9)	25 (11,7)
Diarrhoe	14 (10,2)	7 (9,2)	21 (9,9)
Dyspepsie	7 (5,1)	6 (7,9)	13 (6,1)
Gastritis	10 (7,3)	8 (10,5)	18 (8,5)
Übelkeit	20 (14,6)	15 (19,7)	35 (16,4)
Zahnschmerzen	8 (5,8)	6 (7,9)	14 (6,6)
Erbrechen	24 (17,5)	5 (6,6)	29 (13,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Brustschmerz	12 (8,8)	6 (7,9)	18 (8,5)
Leber- und Gallenerkrankungen			
Hyperbilirubinämie	9 (6,6)	2 (2,6)	11 (5,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Follikulitis	1 (0,7)	4 (5,3)	5 (2,3)
Infektion der Lunge	8 (5,8)	2 (2,6)	10 (4,7)
Nasopharyngitis	12 (8,8)	12 (15,8)	24 (11,3)
Pharyngitis	6 (4,4)	4 (5,3)	10 (4,7)
Infektion der oberen Atemwege	11 (8,0)	5 (6,6)	16 (7,5)
Untersuchungen			
Kortisolspiegel erhöht	12 (8,8)	1 (1,3)	13 (6,1)

SOC PT	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137) n (%)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76) n (%)	Gesamt (n = 213) n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit	11 (8,0)	3 (3,9)	14 (6,6)
Hyperurikämie	11 (8,0)	3 (3,9)	14 (6,6)
Hypokaliämie	12 (8,8)	0 (0,0)	12 (5,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Arthralgie	21 (15,3)	8 (10,5)	29 (13,6)
Rückenschmerzen	8 (5,8)	5 (6,6)	13 (6,1)
Myalgie	15 (10,9)	2 (2,6)	17 (8,0)
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindel	19 (13,9)	3 (3,9)	22 (10,3)
Kopfschmerzen	42 (30,7)	12 (15,8)	54 (25,4)
Parästhesie	8 (5,8)	5 (6,6)	13 (6,1)
Schläfrigkeit	14 (10,2)	4 (5,3)	18 (8,5)
Tremor	9 (6,6)	0 (0,0)	9 (4,2)
Psychiatrische Erkrankungen			
Alkoholabusus	1 (0,7)	7 (9,2)	8 (3,8)
Angst	6 (4,4)	7 (9,2)	13 (6,1)
Depression	4 (2,9)	4 (5,3)	8 (3,8)
Schlaflosigkeit	30 (21,9)	20 (26,3)	50 (23,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Husten	5 (3,6)	5 (6,6)	10 (4,7)
Hämoptyse	9 (6,6)	3 (3,9)	12 (5,6)
Reizung des Rachens	9 (6,6)	1 (1,3)	10 (4,7)

SOC PT	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137) n (%)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76) n (%)	Gesamt (n = 213) n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Pruritus	14 (10,2)	4 (5,3)	18 (8,5)
Ausschlag	8 (5,8)	2 (2,6)	10 (4,7)
Papulöser Ausschlag	11 (8,0)	2 (2,6)	13 (6,1)
Gefäßerkrankungen			
Hitzewallungen	7 (5,1)	0 (0,0)	7 (3,3)
<p>BID: bis in die (2 x täglich); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: optimized background treatment regimen; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Trat bei einem Patienten mehr als eine UE-Episode auf, wurde der Patient nur einmal innerhalb eines bevorzugten Begriffs gezählt.</p> <p>Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach Beginn der Einnahme von Delamanid auftrat, oder ein Ereignis mit einem Anfangsdatum vor dem Datum und der Uhrzeit der ersten Dosis von Delamanid, das nach der ersten Dosis von Delamanid anhielt oder aufhörte und vom Prüfarzt als schwerwiegend oder arzneimittelbedingt gemeldet wurde oder zum Abbruch, zur Unterbrechung oder zur Dosisreduktion führte oder zum Tod führte.</p> <p>Ein Patient kann nach einem anfänglichen Krankenhausaufenthalt von 2 Wochen auf 200 mg BID titriert worden sein. Die Patienten wurden nach der längsten Dauer der während der Studie verabreichten Delamanid-Dosis gruppiert.</p> <p>MedDRA-Version 13.1 wurde für die Kodierung verwendet.</p>			

TEAEs, die möglicherweise in ursächlichem Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen

Die am häufigsten berichteten, als potenziell arzneimittelbedingt eingestufteten TEAEs (die von mindestens 3 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen gemeldet wurden) sind in Tabelle 4-107 zusammengefasst.

Insgesamt berichteten 53,5 % (114/213) der Patienten über ein potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE während dieser Studie. Ein Unterschied in der Häufigkeit potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehender TEAEs wurde zwischen der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe (64,2 %, 88/137 Patienten) und der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe (34,2 %, 26/76 Patienten) beobachtet. Die Häufigkeit der am häufigsten berichteten potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAEs war jedoch im Allgemeinen zwischen den Gruppen ähnlich (weniger als 5 Prozentpunkte Unterschied zwischen den Gruppen), mit Ausnahme von Palpitationen, Oberbauchschmerzen und Kopfschmerzen, die jeweils bei einem größeren Prozentsatz der Patienten in der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe auftraten.

Tabelle 4-107: Häufigste TEAEs, die vom Prüfer als potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurden, mit einer Inzidenz von $\geq 3\%$ in beiden Behandlungsgruppen – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)

SOC	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76)	Gesamt (n = 213)
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit jedwedem potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAE	88 (64,2)	26 (34,2)	114 (53,5)
Herzerkrankungen			
Palpitationen	9 (6,6)	0 (0,0)	9 (4,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Schmerzen im Oberbauch	10 (7,3)	1 (1,3)	11 (5,2)
Gastritis	7 (5,1)	4 (5,3)	11 (5,2)
Übelkeit	6 (4,4)	1 (1,3)	7 (3,3)
Erbrechen	5 (3,6)	0 (0,0)	5 (2,3)
Untersuchungen			
Kortisolspiegel erhöht	5 (3,6)	1 (1,3)	6 (2,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Myalgie	5 (3,6)	0 (0,0)	5 (2,3)
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindel	6 (4,4)	0 (0,0)	6 (2,8)
Kopfschmerzen	25 (18,2)	8 (10,5)	33 (15,5)
Schläfrigkeit	11 (8,0)	3 (3,9)	14 (6,6)
Psychiatrische Erkrankungen			
Schlaflosigkeit	10 (7,3)	6 (7,9)	16 (7,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Pruritus	6 (4,4)	1 (1,3)	7 (3,3)

SOC	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76)	Gesamt (n = 213)
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Gefäßerkrankungen			
Hitzewallungen	5 (3,6)	0 (0,0)	5 (2,3)
<p>BID: bis in die (2 x täglich); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: optimized background treatment regimen; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Trat bei einem Patienten mehr als eine UE-Episode auf, wurde der Patient nur einmal innerhalb eines bevorzugten Begriffs gezählt.</p> <p>Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach Beginn der Einnahme von Delamanid auftrat, oder ein Ereignis mit einem Anfangsdatum vor dem Datum und der Uhrzeit der ersten Dosis von Delamanid, das nach der ersten Dosis von Delamanid anhielt oder aufhörte und vom Prüfarzt als schwerwiegend oder arzneimittelbedingt gemeldet wurde oder zum Abbruch, zur Unterbrechung oder zur Dosisreduktion führte oder zum Tod führte.</p> <p>Ein Patient kann nach einem anfänglichen Krankenhausaufenthalt von 2 Wochen auf 200 mg BID titriert worden sein. Die Patienten wurden nach der längsten Dauer der während der Studie verabreichten Delamanid-Dosis gruppiert.</p> <p>MedDRA-Version 13.1 wurde für die Kodierung verwendet.</p>			

Todesfälle

Im Rahmen dieser Studie wurde ein Todesfall gemeldet. Der Tod war auf eine TEAE mit rechtsventrikulärem Versagen zurückzuführen und stand nach Ansicht des Prüfers möglicherweise im Zusammenhang mit Delamanid:

Patient 009-1133, 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. Der Patient erhielt während der Studie 204 8 Wochen lang Delamanid 200 mg BID + OBR. Während der Studie 204 zeigten das Screening-EKG sowie alle nachfolgenden EKGs einen inkompletten Rechtsschenkelblock, einen linken hinteren Hemiblock, eine Sinustachykardie und intermittierende invertierte T-Wellen. Auch in den EKGs der Studie 204 fanden sich Hinweise auf eine rechtsventrikuläre Hypertrophie. Etwa 2 Monate nach Abschluss der Studie 204 schloss der Patient das Screening-Verfahren für die Studie 208 ab, und das Screening-EKG für die Studie 208 am Tag -9 war normal mit einer Sinustachykardie.

Bei der Röntgenaufnahme des Brustkorbs gab es keine Veränderungen zwischen den beiden Studien. Am ersten Tag der Studie 208 hatte der Patient intermittierende asthmatische Symptome, die sich in der Nacht verschlimmerten. Er konnte nicht in Rückenlage liegen und entwickelte an Tag 9 ein beidseitiges Knöchelödem und ein Augenlidödem; die Röntgenaufnahme des Brustkorbs zeigte einen vergrößerten rechten Herzschatten.

An Tag 9 wurde bei dem Patienten eine Rechtsherzinsuffizienz diagnostiziert und Delamanid wurde noch am selben Tag abgesetzt. Der Patient hatte während der gesamten Studie eine Sinustachykardie (Herzfrequenz 100-120 Schläge pro Minute); sein Zustand verschlechterte sich an Tag 12 und er wurde aus der Studie genommen. Ein an Tag 16 durchgeführtes Echokardiogramm zeigte eine Vergrößerung des gesamten Herzens, eine leichte Mitralinsuffizienz, eine leichte Trikuspidalinsuffizienz und eine verminderte Herzfunktion mit einer Ejektionsfraktion von 18 % und einer fraktionellen Verkürzung von 8 %. Das rechtsventrikuläre Versagen wurde mit Furosemid, Hydrochlorothiazid, Spironolacton, Kalium-Magnesium-Aspartat und Methylprednisolon behandelt. Der Zustand des Patienten besserte sich, obwohl mäßige Ödeme im Gesicht und an den unteren Extremitäten mit zeitweiliger Kurzatmigkeit in der Nacht fortbestanden. Der kardiologische Facharzt des Patienten bestätigte, dass die mögliche Ursache für die Rechtsherzinsuffizienz die schwere Lungenerkrankung des Patienten war. Die Leberenzyme (Transaminasen erhöht) waren seit Tag 9 erhöht, darunter ALT 408 U/L und AST 612 U/L (Ausgangswert 6 U/L bzw. 18 U/L). Von Tag 9 bis Tag 12 wurde Methylprednisolon verabreicht, um die Leberfunktion zu schützen, und an Tag 19 wurde eine Verbesserung beobachtet (ALT 91,9 U/L und AST 59,8 U/L). An Tag 27 normalisierte sich die Leberfunktion. Der Patient zeigte weiterhin eine Verbesserung seiner Rechtsherzinsuffizienz durch die Gabe von Digoxin, Glyceryltrinitrat, Isosorbidmononitrat und Torasemid. Das Behandlungsregime umfasste Ambroxol, Cefprozil, Cefepime, Lorazepam, Albumin, Platycodon und Kaliummagnesiumaspartat. An Tag 34, 25 Tage nach Absetzen der Delamanid-Therapie, kam es bei dem Patienten zu einer Ateminsuffizienz, die sich weiter verschlimmerte, und der Patient entwickelte an Tag 61 einen Aszites. An Tag 70 lag der PaO₂-Wert des Patienten bei 44,2 mmHg, der PaCO₂-Wert bei 71,1 mmHg und der SaO₂-Wert bei 77,2 %. Zur Stimulierung der Atmung wurden Coramin und Lobelin verabreicht, was insgesamt zu keiner Verbesserung der Oxygenierung führte, und der Patient starb an Tag 71 durch Kreislauf- und Atemstillstand. Der Prüfer bewertete die Ereignisse rechtsventrikuläres Versagen und Anstieg der Lebertransaminasen als möglicherweise mit Delamanid in Zusammenhang stehend und das Ereignis des Atemversagens als nicht mit Delamanid in Zusammenhang stehend. Das Unternehmen bewertete die Ereignisse rechtsventrikuläres Versagen, Anstieg der hepatischen Transaminase und Atemversagen vom Typ 2 als nicht mit Delamanid in Zusammenhang stehend.

Schwerwiegende TEAEs

Die Inzidenzen aller SUEs für diese Studie sind in Tabelle 4-108 nach MedDRA-SOC und bevorzugtem Begriff (PT) zusammengefasst.

Insgesamt berichteten 11,7 % (25/213) der Patienten über insgesamt 30 SUEs. Obwohl ein Unterschied in der Häufigkeit von SUEs zwischen der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR (13,9 %, 19/137) und der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR (7,9 %, 6/76) beobachtet wurde, war die Häufigkeit der einzelnen SUEs zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich. Die insgesamt von mehr als einem Patienten gemeldeten SUEs waren Hyperbilirubinämie und Tuberkulose bei jeweils 3 (1,4 %) Patienten sowie verlängertes QT-Intervall im EKG-QT und Hämoptyse bei jeweils 2 (0,9 %) Patienten. Die SUEs der Hyperbilirubinämie wurden von

einem einzigen Standort (Standort 001 auf den Philippinen) gemeldet und umfassten 4 Episoden bei insgesamt 3 Patienten (Patient 001-2105 [2 Episoden], Patient 001-2126 und Patient 001-1271). Die Hyperbilirubinämie in diesen 4 SUEs führte nicht zum Absetzen der Medikamente und ging nicht mit klinisch bedeutsamen Anomalien der alkalischen Phosphatase, des direkten Bilirubins, der GGT, der ALT oder der AST einher. Zu den Patienten mit SUEs der Tuberkulose gehörten 2 Patienten, die einen geplanten Krankenhausaufenthalt hatten, um die OBR-Medikamente zu wechseln, und ein Patient, bei dem sich die MDR-TB verschlimmerte.

SUEs, die vom Prüfarzt als möglicherweise mit Delamanid in Zusammenhang stehend angesehen wurden, waren Kopfschmerzen (Patient 001-1067), verlängertes QT-Intervall im EKG (Patient 001-2127), rechtsventrikuläres Versagen (Patient 009-1133), erhöhte Transaminasen (Patient 009-1133) und unvollständiger Schwangerschaftsabbruch (Patient 016-1314) in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR und verlängertes QT-Intervall im EKG (Patient 001-1237) in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR. Das rechtsventrikuläre Versagen war tödlich (siehe oben Abschnitt „Todesfälle“). SUEs, die vom Prüfarzt als potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend eingestuft wurden und zum Absetzen von Delamanid führten, waren rechtsventrikuläres Versagen (Patient 009 1133), verlängertes QT-Intervall im EKG (Patient 001-2127) und unvollständiger Schwangerschaftsabbruch (Patient 016 1314) in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR und verlängertes QT-Intervall im EKG (Patient 001-1237) in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR (siehe unten Abschnitt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten“). Andere SUEs, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren Krebs der Lippen und/oder der Mundhöhle (Patient 002-1202), akute Hepatitis (Patient 002-2143) und Suizidversuch (Patient 008-1290) in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe.

Tabelle 4-108: Schwerwiegende TEAEs – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)

SOC PT	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76)	Gesamt (n = 213)
	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit jedwedem schwerwiegenden TEAE	19 (13,9)	6 (7,9)	25 (11,7)
Herzerkrankungen			
Rechtsventrikuläres Versagen	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen			
Akute Hepatitis	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,5)
Hyperbilirubinämie	2 (1,5)	1 (1,3)	3 (1,4)

SOC	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76)	Gesamt (n = 213)
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Appendizitis	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Infektion der Lunge	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Lungentuberkulom	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Tuberkulose	2 (1,5)	1 (1,3)	3 (1,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Schusswunde	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Absichtliche Überdosierung	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,5)
Untersuchungen			
Blutdruck erhöht	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
QT-Intervall im EKG verlängert	1 (0,7)	1 (1,3)	2 (0,9)
Transaminasen erhöht	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypokaliämie	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Krebs der Lippen und/oder der Mundhöhle	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Polyneuropathie	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			
Unvollständiger Schwangerschaftsabbruch	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen			
Suizidgedanken	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Suizidversuch	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,5)

SOC PT	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76)	Gesamt (n = 213)
	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hämoptyse	2 (1,5)	0 (0,0)	2 (0,9)
Hydropneumothorax	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Atemversagen	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
<p>BID: bis in die (2 x täglich); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: optimized background treatment regimen; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Trat bei einem Patienten mehr als eine UE-Episode auf, wurde der Patient nur einmal innerhalb eines bevorzugten Begriffs gezählt.</p> <p>Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach Beginn der Einnahme von Delamanid auftrat, oder ein Ereignis mit einem Anfangsdatum vor dem Datum und der Uhrzeit der ersten Dosis von Delamanid, das nach der ersten Dosis von Delamanid anhielt oder aufhörte und vom Prüfarzt als schwerwiegend oder arzneimittelbedingt gemeldet wurde oder zum Abbruch, zur Unterbrechung oder zur Dosisreduktion führte oder zum Tod führte.</p> <p>Ein Patient kann nach einem anfänglichen Krankenhausaufenthalt von 2 Wochen auf 200 mg BID titriert worden sein. Die Patienten wurden nach der längsten Dauer der während der Studie verabreichten Delamanid-Dosis gruppiert.</p> <p>MedDRA-Version 13.1 wurde für die Kodierung verwendet.</p>			

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten

Die Inzidenzen aller TEAEs, die zum Absetzen von Delamanid führten, sind in Tabelle 4-109 nach MedDRA-SOC und bevorzugtem Begriff (PT) zusammengefasst.

Insgesamt brachen 3,3 % (7/213) der Patienten die Behandlung mit Delamanid aufgrund von TEAEs ab (einschließlich des Patienten, der verstarb): 2,2 % (3/137) der Patienten in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR und 5,3 % (4/76) der Patienten in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR. Ein verlängertes QT-Intervall im EKG (QTcF > 500 msec) war das einzige Ereignis, das bei mehr als einem Patienten zum Abbruch der Behandlung führte; 2 Patienten, einer in jeder Behandlungsgruppe, wurden aufgrund eines verlängerten QT-Intervalls im EKG aus der Studie genommen. Das rechtsventrikuläre Versagen (Patient 009-1133) in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR war tödlich und wurde als möglicherweise mit Delamanid in Zusammenhang stehend bewertet (siehe oben Abschnitt „Todesfälle“). Beide Ereignisse mit verlängertem QT-Intervall im EKG (Patienten 001-2127 und 001-1237), eines in jeder Gruppe, wurden vom Prüfarzt als möglicherweise mit Delamanid in Zusammenhang stehend bewertet. Der unvollständige Schwangerschaftsabbruch (Patientin 016-1314) in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR wurde ebenfalls als möglicherweise mit Delamanid in Zusammenhang stehend bewertet. Der Krebs der Lippen und/oder der Mundhöhle (Patient 002-1202), die akute Hepatitis (Patient 002-2143) und der Suizidversuch (Patient 008-1290) traten

in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR auf und wurden vom Prüfarzt als nicht mit Delamanid in Zusammenhang stehend bewertet.

Alle TEAEs, die zum Absetzen von Delamanid führten, wurden als schwerwiegend eingestuft (siehe oben Abschnitt „Schwerwiegende TEAEs“).

Tabelle 4-109: TEAEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)

SOC	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76)	Gesamt (n = 213)
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit jedwedem TEAE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	3 (2,2)	4 (5,3)	7 (3,3)
Herzerkrankungen			
Rechtsventrikuläres Versagen	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen			
Akute Hepatitis	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,5)
Untersuchungen			
QT-Intervall im EKG verlängert	1 (0,7)	1 (1,3)	2 (0,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Krebs der Lippen und/oder der Mundhöhle	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,5)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			
Unvollständiger Schwangerschaftsabbruch	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen			
Suizidversuch	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,5)
<p>BID: bis in die (2 x täglich); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: optimized background treatment regimen; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Trat bei einem Patienten mehr als eine UE-Episode auf, wurde der Patient nur einmal innerhalb eines bevorzugten Begriffs gezählt.</p> <p>Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach Beginn der Einnahme von Delamanid auftrat, oder ein Ereignis mit einem Anfangsdatum vor dem Datum und der Uhrzeit der ersten Dosis von Delamanid, das nach der ersten Dosis von Delamanid anhielt oder aufhörte und vom Prüfarzt als schwerwiegend oder arzneimittelbedingt gemeldet wurde oder zum Abbruch, zur Unterbrechung oder zur Dosisreduktion führte oder zum Tod führte.</p> <p>Ein Patient kann nach einem anfänglichen Krankenhausaufenthalt von 2 Wochen auf 200 mg BID titriert worden sein. Die Patienten wurden nach der längsten Dauer der während der Studie verabreichten Delamanid-Dosis gruppiert.</p> <p>MedDRA-Version 13.1 wurde für die Kodierung verwendet.</p>			

Elektrokardiogramm

Insgesamt stabilisierte sich das mittlere QTcF-Intervall nach Woche 6; die Unterschiede von Zeitpunkt zu Zeitpunkt waren geringfügig und klinisch nicht relevant. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden bei der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beobachtet und können auf die Variabilität zwischen den Behandlungsgruppen bei den individuellen Erfahrungen der Patienten mit Delamanid in Studie 204 (100 mg BID, 200 mg BID oder keine) und auf die Dauer des Zeitraums zwischen dem Abschluss von Studie 204 und dem Beginn von Studie 208 zurückzuführen sein.

Die Häufigkeit klinisch signifikanter Abnormalitäten bei kategorischen Veränderungen der EKG-Ergebnisse ist in Tabelle 4-110 zusammengefasst.

Die Häufigkeit kategorischer Veränderungen von QTcB und QTcF wurde für die Studie analysiert. Beim QTcF kam es bei einem von 137 Patienten (0,7 %) in der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe und bei einem von 76 Patienten (1,3 %) in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe zu einem Neuauftreten eines QTcF > 500 msec.

In der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR hatte ein 26-jähriger Mann einen mittleren Ausgangswert für QTcF von 430 msec. In Woche 4 hatte sich das QTcF auf 484 msec erhöht. Von Woche 4 bis Woche 6 wurden mehrere außerplanmäßige EKGs durchgeführt, wobei das QTcF in dieser Zeit 465 msec nicht überschritt. In Woche 10 war das QTcF auf 501 msec angestiegen. Das verlängerte QTcF wurde als SUE gemeldet und bei dem Patienten wurde Delamanid abgesetzt. Bei der vorzeitigen Beendigung der Behandlung (2 Tage nach der Bewertung in Woche 10) war das QTcF auf 466 msec gesunken. Der Kaliumwert des Patienten lag zu Beginn der Behandlung unter den normalen Grenzwerten (3,0 mEq/l; Normalbereich, 3,4 bis 5,4 mEq/l), was auf eine leichte Hypokaliämie hinweist. Der Kaliumwert lag in Woche 10 bei 2,7 mEq/l und bei der vorzeitigen Beendigung der Behandlung bei 2,4 mEq/l. Beide Werte waren klinisch signifikant. Weitere TEAEs, die für diesen Patienten während der Studie gemeldet wurden, waren Tinnitus, Palpitationen, Photophobie, verschwommenes Sehen, Unwohlsein, Erregung, Tremor, Hyperhidrose, Gleichgewichtsstörungen, Ohrbeschwerden, Kopfschmerzen, Myalgie, Hypokaliämie und Hypersensibilität (nur die Palpitationen wurden vom Prüfarzt als potenziell mit Delamanid in Zusammenhang stehend angesehen). Das SUE eines verlängerten QTcF im EKG wurde vom Prüfarzt als potenziell mit Delamanid in Zusammenhang stehend eingestuft.

In der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR hatte eine 23-jährige Frau einen QTcF-Ausgangswert von 412 msec. In Woche 2 betrug der QTcF-Wert 459 msec, in Woche 10 war er auf 479 msec angestiegen, und in Woche 18 lag er bei 504 msec; eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von 92 msec. Der entsprechende QTcB-Wert in Woche 18 betrug 525 msec. Das verlängerte QTcF wurde als SUE gemeldet und bei der Patientin wurde Delamanid abgesetzt. Beim Besuch bei der vorzeitigen Beendigung der Behandlung 10 Tage später war das QTcF auf 460 msec gesunken. Bei den Nachuntersuchungen 2 und 4 Tage später war das QTcF auf 449 msec und dann auf 427 msec gesunken. Der Kaliumwert der Patientin lag in Woche 18 unter den normalen Grenzwerten (3,1 mEq/l; Normalbereich, 3,4 bis 5,4 mEq/l), was

auf eine leichte Hypokaliämie hinweist (die nicht als TEAE gemeldet wurde). Weitere TEAEs, die für diese Patientin während der Studie gemeldet wurden, waren Hämoptyse, Tinnitus, Dysmenorrhoe, Arthralgie und Parästhesie (von denen der Prüfarzt keines als potenziell mit Delamanid in Zusammenhang stehend sah). Das SUE einer QTcF-Verlängerung im EKG wurde vom Prüfarzt als potenziell mit Delamanid in Zusammenhang stehend betrachtet.

4 von 213 Patienten (1,9 %) (3 in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR und einer in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR) hatten einen neuen Beginn eines QTcF > 480 msec, und 33 von 213 Patienten (15,5 %) (23 in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR und 10 in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR) hatten einen neuen Beginn eines QTcF > 450 msec. Insgesamt 8 von 213 Patienten (3,8 %) (4 Patienten in jeder Gruppe) hatten eine Veränderung des QTcF von > 60 msec. Basierend auf dem unspezifischen Ausreißerkriterium einer Veränderung von 30 bis 60 msec gegenüber dem Ausgangswert wiesen insgesamt 66 von 213 Patienten (31,0 %) (36 in der Gruppe Delamanid 100 mg BID + OBR und 30 in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR) eine solche Veränderung des QTcF auf.

Insgesamt wurden TEAEs mit QT-Verlängerung im EKG bei 6 von 213 Patienten (2,8%) gemeldet: 4 Patienten in der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe und 2 Patienten in der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe.

Es wurden drei weitere EKG-bezogene TEAEs gemeldet, alle in der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe. Bei einem Patienten traten zwei Ereignisse eines AV-Blocks ersten Grades auf; das erste Ereignis begann an Tag 11 und war von geringer Intensität, wurde vom Prüfarzt als möglicherweise mit Delamanid in Zusammenhang stehend angesehen und verschwand nach 5 Tagen. Das zweite Ereignis begann an Tag 183, war von geringer Intensität, wurde vom Prüfarzt als möglicherweise mit Delamanid in Zusammenhang stehend angesehen und dauerte zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie, ebenfalls an Tag 183, an. Bei einem anderen Patienten trat ein TEAE mit Extrasystolen auf, die leicht ausgeprägt waren, vom Prüfarzt als möglicherweise mit Delamanid in Zusammenhang stehend angesehen wurden und zum Zeitpunkt des Studienabbruchs anhielten.

Tabelle 4-110: Inzidenz klinisch signifikanter Anomalien in Elektrokardiogramm-Ergebnissen – Studie 242-07-208 (Sicherheits-Population)

EKG-Parameter Kriterium	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137) n (%)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76) n (%)	Gesamt (n = 213) n (%)
PR-Intervall, bemerkenswerte Veränderungen			
> 200 msec und Anstieg vom Ausgangswert um $\geq 25\%$	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
QRS-Intervall, bemerkenswerte Veränderungen			
> 100 msec und Anstieg vom Ausgangswert um $\geq 25\%$	2 (1,5)	0 (0,0)	2 (0,9)
QTcB-Intervall			
Neues Auftreten > 450 msec	62 (45,3)	37 (48,7)	99 (46,5)
Neues Auftreten > 480 msec	11 (8,0)	7 (9,2)	18 (8,5)
Neues Auftreten > 500 msec	2 (1,5)	3 (3,9)	5 (2,3)
Veränderung gegenüber Ausgangswert $\geq 30, \leq 60$ msec	58 (42,3)	39 (51,3)	97 (45,5)
Veränderung gegenüber Ausgangswert > 60 msec	5 (3,6)	7 (9,2)	12 (5,6)
QTcF-Intervall			
Neues Auftreten > 450 msec	23 (16,8)	10 (13,2)	33 (15,5)
Neues Auftreten > 480 msec	3 (2,2)	1 (1,3)	4 (1,9)
Neues Auftreten > 500 msec	1 (0,7)	1 (1,3)	2 (0,9)
Veränderung gegenüber Ausgangswert $\geq 30, \leq 60$ msec	36 (26,3)	30 (39,5)	66 (31,0)
Veränderung gegenüber Ausgangswert > 60 msec	4 (2,9)	4 (5,3)	8 (3,8)
Herzfrequenz, bemerkenswerte Veränderungen			
< 50 bpm und Rückgang vom Ausgangswert um $\geq 25\%$	1 (0,7)	2 (2,6)	3 (1,4)
> 100 bpm und Anstieg vom Ausgangswert um $\geq 25\%$	16 (11,7)	8 (10,5)	24 (11,3)
U-Wellen			
Neue abnormale U-Wellen	4 (2,9)	0 (0,0)	4 (1,9)
ST-Strecke			
Neue ST-Strecken-Veränderungen	11 (8,0)	2 (2,6)	13 (6,1)
T-Wellen			
Neue T-Wellen-Veränderungen	27 (19,7)	14 (18,4)	41 (19,2)

EKG-Parameter	Delamanid 100 mg BID + OBR (n = 137)	Delamanid 200 mg BID + OBR (n = 76)	Gesamt (n = 213)
Kriterium	n (%)	n (%)	n (%)
Rhythmus			
Neuer abnormaler Rhythmus	44 (32,1)	22 (28,9)	66 (31,0)
Leitung			
Neue Leitungsveränderungen	10 (7,3)	4 (5,3)	14 (6,6)
Myokardinfarkt			
Neuer Myokardinfarkt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Veränderungen			
Neue andere Veränderungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BID: bis in die (2 x täglich); bpm: beats per minute; EKG: Elektrokardiogramm; OBR: optimized background treatment regimen; msec: Millisekunde; QTcB: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall, korrigiert mit der Bazett-Formel; QTcF: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall, korrigiert mit Fridericia-Formel Ein Patient kann nach einem anfänglichen Krankenhausaufenthalt von 2 Wochen auf 200 mg BID titriert worden sein. Die Patienten wurden nach der längsten Dauer der während der Studie verabreichten Delamanid-Dosis gruppiert. Der Ausgangswert war der letzte Wert, der vor der ersten Delamanid-Dosis erhoben wurde. Der Ausgangswert war der Besuch zum Abschluss der Studie 204 (Tag 84) für Patienten, die den Eingangsbesuch innerhalb von 7 Tagen nach Abschluss der Studie 204 abgeschlossen hatten.			

Studie 242-12-401

Ergebnisse zur Sicherheit sind in Tabelle 4-111 dargestellt. Die am häufigsten gemeldeten UEs waren 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. Alle diese drei Patienten erhielten Clofazamin, zwei davon zusätzlich Moxifloxacin und ein Patient erhielt zusätzlich zu Clofazamin und Moxifloxacin Bedaquilin. Die QT-Verlängerung bildete sich bei allen Patienten zurück, und bei keinem von ihnen wurden weitere kardiale Manifestationen beobachtet.

Unter den SUEs, die in kausalem Zusammenhang mit Delamanid gemeldet wurden, waren 4 Ereignisse von Lebertoxizität, jeweils ein Ereignis von Hepatitis, hepatischer Enzephalopathie, arzneimittelinduzierter Leberschädigung und Hepatotoxizität, die bei 4 von 202 Patienten (2%) gemeldet wurden. Die Zahl der gleichzeitig eingenommenen Anti-TB-Medikamente reichte von 5 bis 9. Alle vier Patienten hatten eine bis drei der folgenden Erkrankungen in ihrer Krankengeschichte: Hepatitis C (3/4), HIV (2/4), Drogenmissbrauch (1/4), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (1/4). Der Ausgang von Hepatitis und Hepatotoxizität wurde als "geheilt/behoben" angegeben, der Ausgang der arzneimittelinduzierten Leberschädigung war unbekannt, während der Ausgang des Patienten mit hepatischer Enzephalopathie tödlich war.

Für 23 Patienten (11 %) wurden Todesfälle gemeldet, darunter ein Kind (8 Jahre alt) mit TB-HIV-Koinfektion, das an einer viralen Meningitis starb, die 4 Monate nach der Behandlung mit Delamanid auftrat; es wurde als nicht mit Delamanid in Zusammenhang stehend bewertet. Bei 11 der Patienten (5 %) wurde ein Zusammenhang mit einem tödlichen Ausgang festgestellt. Zu den Todesursachen gehörten die Verschlimmerung der pulmonalen MDR-TB (5/11 Patienten hatten Prä- oder XDR-TB) in Kombination mit Herzstörungen (bei 5/11 Patienten; bei 2 Patienten wurde eine QTc-Verlängerung gemeldet) und anderen vorbestehenden medizinischen Erkrankungen (HIV, Diabetes mellitus, Alkoholkonsum, Leberzirrhose, Hepatitis C, Hypoalbuminämie). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die langfristige Einnahme mehrerer Tuberkulosehemmer, antiretroviraler Medikamente und anderer Begleitmedikamente wichtige Störfaktoren sind, die zu den im Programm beobachteten tödlichen Ergebnissen führten.

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der Sicherheitsdaten – Studie 242-12-401

Alle Patienten	n = 202
Gesamtzahl der gemeldeten UEs (Anzahl der in Zusammenhang stehenden Ereignisse)	431 (143)
Anzahl der Patienten mit UEs	139 (69 %)
Gesamtzahl der gemeldeten SUEs (Anzahl der mit Delamanid in Zusammenhang stehenden Ereignisse)	173 (65)
Anzahl der Patienten mit SUEs	73 (36 %)
Anzahl der Patienten mit in Zusammenhang mit Delamanid stehenden SUEs	29 (14 %)
Am häufigsten gemeldete SUEs	
Übelkeit	19/431 (4 %)
Erbrechen	17/431 (4 %)
QT-Intervall im EKG verlängert/abnormal	13/431 (3 %)
Die am häufigsten beobachteten in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehenden SUEs waren EKG-QT-Intervall-Verlängerung (7 Ereignisse bei 7 Patienten)	
Todesfolge	23 (11 %)
EKG: Elektrokardiogramm; (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse	

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 208 wurde in Studienzentren auf den Philippinen, in Lettland, Estland, Südkorea, Peru, China und Japan durchgeführt. Das Compassionate Use-Programm (Studie 401) wurde in Armenien, Haiti, Mexiko, der Russischen Föderation, Weißrussland, Indien, Namibia, Südafrika, Georgien, Italien, Papua-Neuguinea, Swasiland, Chile, Kasachstan, Peru, Schweiz, China, Libanon, auf den Philippinen und in den USA durchgeführt. Die Versorgungskontexte in den Studienländern unterscheiden sich zum Teil vom deutschen Versorgungskontext. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen an der Studie teilnehmenden Bevölkerungsgruppen und den Patienten in Deutschland vor, die

sich auf die Studienergebnisse auswirken könnten. Die heterogene Studienpopulation spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider. Die Mehrheit der in Deutschland an MDR-TB erkrankten Patienten stammt aus dem Ausland (Robert Koch-Institut (RKI), 2020). Darüber hinaus basiert die Zusammenstellung des Behandlungsschemas auf den WHO-Richtlinien (wie in Deutschland) sowie auf lokalen Richtlinien. Auch die verwendeten Medikamente sind dieselben wie in Deutschland, und das Regime wird auf der Grundlage des Resistenzprofils des Patienten individuell zusammengestellt. Die Wahl der Medikamente kann durch andere Faktoren wie die Erfahrung des behandelnden Arztes mit einem bestimmten Medikament oder die lokale Verfügbarkeit beeinflusst werden.

Heyckendorf et al. beschreiben in ihrer Publikation die deutsche Versorgungsrealität von 30 Patienten mit einer MDR-TB, die unter anderem mit Delamanid behandelt wurden. Einer der Studienorte in dieser Publikation ist eines der größten TB-Zentren Deutschlands und gleichzeitig das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien, das sich auf die Behandlung der MDR-TB spezialisiert hat (Robert Koch-Institut (RKI), 2021, Heyckendorf et al., 2018).

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus den Studien 208 und 401 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.

Subgruppenanalysen wurden im vorliegenden Dossier nicht durchgeführt, da die jeweils dargestellten Patientenpopulationen aus den vorgelegten Studien bereits die relevante Population für das Studienmedikament abbildet.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-112: Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Quellen
242-07-208	Studienberichte: (Otsuka Pharmaceuticals, 2012a) Studienregistereinträge: (ClinicalTrials.gov, 2009, EU Clinical Trials Register, 2009, WHO ICTRP, 2009a, WHO ICTRP, 2010) Publikationen: -
242-10-116	Studienberichte: (Otsuka Pharmaceuticals, 2012b) Studienregistereinträge: - Publikationen: (Skripconoka et al., 2013)
242-12-401	Studienberichte: (Otsuka Pharmaceuticals, 2020, Otsuka Pharmaceuticals, 2018) Studienregistereinträge: - Publikationen: (Ghosh et al., 2021)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei den **Studien 204 und 213** handelt es sich um multizentrische, randomisierte, Placebo kontrollierte Studien. Diese sind der höchsten Evidenzstufe Ib „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b). Details zum Studiendesign der RCTs sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Beide Studien folgten einer durchgehenden Verblindung, sowohl der Studienteilnehmer als auch des prüfenden und auswertenden Personals. Mögliche Verzerrungsaspekte werden in Abschnitt 4.3.1.2.2 besprochen. **Studie 208** ist eine multizentrische, unkontrollierte, offene Phase-II-Studie, **Studie 116** ein Register für die Datenerhebung zur Analyse von Behandlungsergebnissen. **Studie 401** ist der Report über das Compassionate Use-Programm. Alle drei unkontrollierten Studien lassen sich aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarmes der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b) und unterliegen damit per se einem hohen Verzerrungspotenzial. Im Folgenden wird auf die im vorliegenden Dossier getroffene Wahl der Endpunkte näher eingegangen.

Die im vorliegenden Dossier verwendeten patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, Anteil der Patienten mit (dauerhafter) Sputumkultur-Konversion sowie Sicherheit und Verträglichkeit werden von der EMA als valide Endpunkte für klinische Studien in der TB-Behandlung erachtet (European Medicines Agency (EMA), 2017).

Bei schweren und lebensbedrohlichen Krankheiten ist das Gesamtüberleben ein direkter Maßstab für den klinischen Nutzen für den Patienten. MDR-TB ist mit einer hohen Sterblichkeitsrate verbunden, insbesondere bei Patienten mit Resistenz- und Verträglichkeitsproblemen, für die Delamanid indiziert ist (World Health Organization (WHO), 2021).

Zu den wichtigsten Outcomes der TB-Diagnose und -Behandlung gehört laut WHO der Endpunkt „Heilung“. Dieser wird aus der Sputumkultur abgeleitet (World Health Organization (WHO), 2020a, World Health Organization (WHO), 2008). Die Konversion der Sputumkultur stellt dabei die Grundlage für die Bestimmung der Heilung dar und ist ein objektiv messbarer Parameter. Dies setzt eine methodisch adäquate Abnahme der Sputumkultur voraus. Laut der WHO-Definition bedeutet „Heilung“, dass ein Patient oder eine Patientin als nicht mehr infektiös eingestuft wird. Der G-BA hat im Rahmen seiner Entscheidung zum Off-Label-Use von Amikacin bei Tuberkulose „Heilung“ als Zielkriterium festgelegt und als Erregerfreiheit definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019). Der Anteil der Patienten mit (dauerhafter) Sputumkultur-Konversion wurde hierfür im vorliegenden Dossier als Surrogat-Endpunkt aufgeführt (siehe auch Abschnitt 4.5.4).

„Zeit bis zur Erregerfreiheit“ wird von der EMA und dem G-BA nicht explizit als Endpunkt genannt. Da jedoch die Konversion der Sputumkultur als Surrogatparameter für die Heilung gewählt werden kann, ist die Zeit ab dem Behandlungsbeginn mit dem Studienmedikament bis zur Konversion der Sputumkultur ebenfalls patientenrelevant. Studien haben gezeigt, dass die Zeit bis zum Auftreten einer Sputumkultur-Konversion ein klinisch relevanter Indikator für Langzeiterfolge in der Behandlung von MDR-TB ist. So geht eine kürzere mediane Zeit bis zum Auftreten einer Sputumkultur-Konversion mit einer höheren Wahrscheinlichkeit erfolgreicher Behandlungsergebnisse und einer geringeren Sterblichkeit einher. Erfolgreichere Behandlungsergebnisse wiederum können dazu beitragen, die Krankheitsübertragung sowie die Länge einer möglichen Isolation des Patienten und die Dauer der Behandlung zu verkürzen. Das Fehlen einer frühen Konversion der Sputumkultur korreliert dagegen eher mit einem Rückfall in die Erkrankung (von Groote-Bidlingmaier et al., 2019, Kurbatova et al., 2015, Rodriguez et al., 2013, Holtz et al., 2006).

Im Verlauf **Studie 213** wurden die internationalen Leitlinien für die Behandlung von MDR-Tuberkulose grundlegend überarbeitet. Dies geschah, bevor 50 % der Studienteilnehmer in die Studie eingeschlossen waren. Dazu gehörten Empfehlungen, die den routinemäßigen Einsatz von Chinolonen der letzten Generation und hochwirksamen, neu entwickelten Medikamenten wie Linezolid und Clofazimin sowie diagnostische Schnelltests (z. B. Xpert MTB/RIF) befürworteten, die die Zeit bis zur Diagnose verkürzen sollten (World Health Organization (WHO), 2020b, World Health Organization (WHO), 2008, Falzon et al., 2011). Dadurch kam es zu Veränderungen in dem gewählten OBR während des Studienverlaufs und das OBR gegen Ende der Studie unterschied sich vom OBR zu Beginn der Studie. Zwei beobachtete Auswirkungen dieser Änderungen auf die Behandlung waren, dass 89 % der Patienten in Studie 213 innerhalb von 30 Tagen nach der Randomisierung ein Chinolon der letzten Generation erhielten, verglichen mit weniger als 1 % in der früheren Phase-II-Studie mit Delamanid (Studie

204), und die Behandlung mit injizierbarem Streptomycin von 20 % auf weniger als 1 % zurückging.

Eine beobachtete Auswirkung der Schnelldiagnose betraf die Bazillenbelastung, was sich darin widerspiegelte, dass die mittlere Zeit bis zum Nachweis zwischen Studie 204 und Studie 213 von 10-2 Tagen auf 16-5 Tage anstieg. Die unzureichende Leistung von Delamanid könnte darauf zurückzuführen sein, dass eine Vorbehandlung der Patienten von bis zu 90 Tagen vor der Aufnahme in die Studie zulässig war. Dementsprechend könnte die frühe und unmittelbare Wirkung von Delamanid in den ersten zwei Monaten der Behandlung, wie sie in der randomisierten, Placebo kontrollierten Phase-II-Studie 204 festgestellt wurde, bei einigen Patienten mit umfangreicher Vorbehandlung gedämpft worden sein (von Groote-Bidlingmaier et al., 2019).

Generell gilt das durch die Prüfer individuell auswählbare optimierte Hintergrund-Behandlungsschema (OBR) bei der TB-Behandlung als weiterer Einflussfaktor auf die Ergebnisse aus den **Studien 204 und 213**. Ein festes Behandlungsregime, welches zu Beginn der Studien festgelegt und für alle Patienten angewendet worden wäre, hätte die Auswirkungen von Delamanid möglicherweise genauer bewertet. Insbesondere in Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse ist die Ableitung einer Kausalität vor dem Hintergrund des breiten Nebenwirkungsprofil der Medikamente des OBR, hier vor allem der injizierbaren Zweitlinienwirkstoffe, welche unter anderem Hörverlust, Nephrotoxizität und Vestibularis-Toxizität auslösen (World Health Organization (WHO), 2020b), kaum möglich. Aus heutiger Sicht könnte zudem das Studiendesign der beiden RCTs veraltet sein, da die EMA festgestellt hat, dass ein einzelner neuer Wirkstoff, der in Kombination mit einem wirksamen optimierten Hintergrundregime verabreicht wird, angesichts der Anzahl der verwendeten Wirkstoffe und der Unterschiede bei den einzelnen optimierten Hintergrundregimen wahrscheinlich keine Überlegenheit zeigt (von Groote-Bidlingmaier et al., 2019, European Medicines Agency (EMA), 2017).

Des Weiteren war in **Studie 213** eine unerwartet hohe Placebo-Antwort zu beobachten. Dies könnte die Studie in Bezug auf Zwischen- und Langzeitergebnisse unterbewertet haben und zur Nicht-Signifikanz beigetragen haben, obwohl eine numerische Überlegenheit in der Delamanid + OBR-Gruppe gegenüber der Placebo + OBR-Gruppe in den Endpunkten „Anteil der Patienten mit (dauerhafter) Sputumkultur-Konversion“, „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“, „Behandlungsergebnis nach 30 Monaten“ und „Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse“ erreicht wurde.

Die in **Studie 213 und 116** verwendeten WHO-Definitionen von 2008 für den Endpunkt „Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse“ (World Health Organization (WHO), 2008) wurden im Verlauf der Studie 213 bzw. nach Abschluss der Studie 116 durch die WHO neu definiert, was zu erheblichen Änderungen geführt hat. So wurde das Behandlungsergebnis „Behandlung abgebrochen“ (defaulted) ersetzt durch „Für die Nachbeobachtung verloren“ (lost to follow-up). Das Behandlungsergebnis „Behandlung nicht erfolgreich“ wurde in seiner Definition abgeändert in "Abbruch der Behandlung oder die Notwendigkeit eines dauerhaften Wechsels

des Therapieschemas von mindestens zwei Tuberkulosemedikamenten aufgrund von: fehlender Konversion bis zum Ende der Intensivphase oder bakteriologischer Reversion in der Fortsetzungsphase nach negativer Konversion oder Anzeichen für eine zusätzlich erworbene Resistenz gegen Fluorchinolone oder injizierbare Zweitlinienmedikamente oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ (World Health Organization (WHO), 2020a). Dies kann den im vorliegenden Dossier verwendeten Endpunkt „Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse“ (siehe Abschnitte 4.3.1.3.6 und 4.3.2.3.3.2) beeinflusst haben.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Gesamtüberleben (Mortalität) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1)

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.

Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion (SCC) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2)

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.

Anteil der Patienten mit dauerhafter Sputumkultur-Konversion (SCC) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3)

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.

Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4)

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 vorsezifizierten 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 vorsezifizierten 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.

Behandlungsergebnis nach 30 Monaten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.5)

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 %).

Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse (siehe Abschnitte 4.3.1.3.6 und 4.3.2.3.3.2)

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 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 erreichten ein erfolgreiches Behandlungsergebnis gegenüber 152 von 421 Patienten (36,1 %) mit einem nicht-erfolgreichen Behandlungsergebnis.

Wirksamkeit (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1)

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.

Sicherheit und Verträglichkeit (siehe Abschnitte 4.3.1.3.7 und 4.3.2.3.3.3)

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 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 waren 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.

Tabelle 4-113 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Ergebnisse.

Tabelle 4-113: 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>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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	
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>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Zusammenfassende Beurteilung

Die Wahl einer geeigneten Therapie für MDR-TB ist sehr komplex und bedarf eines mehrschrittigen Aufbaus eines individuellen Therapieregimes (Schaberg et al., 2017). 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 (World Health Organization (WHO), 2020b).

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 (Bhatt et al., 2007, Takayama et al., 2005). 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 und statistisch signifikante 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 wurde unter Abschnitt 4.4.1 bereits 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 (World Health Organization (WHO), 2020b, Harausz et al., 2015). 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.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Geeignete 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 quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Der Anteil der Patienten mit (dauerhafter) Sputumkultur-Konversion wurde im vorliegenden Dossier als Surrogat-Endpunkt für das Zielkriterium „Heilung“ aufgeführt (siehe Abschnitte 4.3.1.3.2, 4.3.1.3.3 sowie 4.3.2.3.3.1). Dieses wird von der WHO zu den wichtigsten Outcomes der TB-Diagnose und -Behandlung gezählt und wird aus der Sputumkultur abgeleitet (World Health Organization (WHO), 2020a, World Health Organization (WHO), 2008). Laut der WHO-Definition bedeutet „Heilung“, dass ein Patient oder eine Patientin als nicht mehr infektiös eingestuft wird. Der G-BA hat im Rahmen seiner Entscheidung zum Off-Label-Use von Amikacin bei Tuberkulose „Heilung“ als Zielkriterium festgelegt und als Erregerfreiheit definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019). Die Konversion der Sputumkultur stellt dabei die Grundlage für die Bestimmung der Heilung dar und ist ein objektiv messbarer Parameter. Dies setzt eine methodisch adäquate Abnahme der Sputumkultur voraus, welche in den Studien 204 und 213 sichergestellt wurde. Wenn ein Patient nicht in der Lage war, spontan eine Sputumprobe abzuhusten, wurde versucht, die Sputumproduktion durch Aerosol-Inhalation zu induzieren. Die Studienzentren wendeten dazu ihr lokales Verfahren zur Sputuminduktion an. Mykobakterienkulturen wurden anhand von Wachstums- und kolonialmorphologischen Merkmalen und einer kommerziellen Identifizierungsmethode ausgewertet, einschließlich Antigen-Nachweiskits (Capilia TB, BD MGIT TBc Identification Test), DNA-Amplifikationsmethoden (z. B. Innolipa[®], HAIN[®]), DNA-Hybridisierungssystemen (z. B. Accuprobe[®]) oder durch eine andere standardisierte und vorab vereinbarte Methode.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BHATT, A., MOLLE, V., BESRA, G. S., JACOBS, W. R., JR. & KREMER, L. 2007. The Mycobacterium tuberculosis FAS-II condensing enzymes: their role in mycolic acid biosynthesis, acid-fastness, pathogenesis and in future drug development. *Mol Microbiol*, 64, 1442-54.
2. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ (BMJV). 2021a. *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html [Accessed 29.10.2021].
3. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ (BMJV). 2021b. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 5 Zusatznutzen* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html [Accessed 29.10.2021].
4. CLINICALTRIALS.GOV 2008. A Placebo-controlled, Phase 2 Trial to Evaluate OPC 67683 in Patients With Pulmonary Sputum Culture-positive, Multidrug-resistant Tuberculosis (TB) = NCT00685360. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685360>.
5. CLINICALTRIALS.GOV 2009. A Phase 2, Multi-center, Uncontrolled, Open-label Trial to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 = NCT02573350. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573350>.
6. CLINICALTRIALS.GOV 2011. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Participants With Multidrug-resistant Tuberculosis = NCT01424670.
7. CLINICALTRIALS.GOV 2016a. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB = NCT02754765. *In: MÉDECINS SANS FRONTIÈRES FRANCE, PARTNERS IN HEALTH, HARVARD MEDICAL SCHOOL EPICENTRE, INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE BELGIUM, SOCIOS EN SALUD PERU & INTERACTIVE RESEARCH DEVELOPMENT (eds.).* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754765>.
8. CLINICALTRIALS.GOV 2016b. Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis = NCT02583048. *In: NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY INFECTIOUS DISEASES (ed.).* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048>.
9. CLINICALTRIALS.GOV 2016c. Expand New Drugs for TB endTB = NCT3259269. *In: PARTNERS IN HEALTH, MÉDECINS SANS FRONTIÈRES FRANCE & INTERACTIVE RESEARCH DEVELOPMENT HARVARD MEDICAL SCHOOL EPICENTRE (eds.).* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259269>.
10. DOOLEY, K. E., ROSENKRANZ, S. L., CONRADIE, F., MORAN, L., HAFNER, R., VON GROOTE-BIDLINGMAIER, F., LAMA, J. R., SHENJE, J., DE LOS RIOS, J., COMINS, K., MORGANROTH, J., DIACON, A. H., CRAMER, Y. S., DONAHUE, K., MAARTENS, G., ALLI, O., GOTTESMAN, J., GUEVARA, M., HIKUAM, C.,

- HOVIND, L., KARLSSON, M., MCCLAREN, J., MCILLERON, H., MURTAUGH, W., ROLLS, B., SHAHKOLAH, A., STONE, L., TEGHA, G., TENAI, J., UPTON, C. & WIMBISH, C. 2021. QT effects of bedaquiline, delamanid, or both in patients with rifampicin-resistant tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21, 975-983.
11. ENDTB.ORG. 2018. *Bedaquiline- and delamanid containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns endTB interim analysis* [Online]. Available: http://endtb.org/sites/default/files/2020-05/ENGLISH%20-%20endTB%20Interim%20Analysis%20Report_en%20v2.pdf [Accessed 29.10.2021].
 12. EU CLINICAL TRIALS REGISTER 2008. A Multi center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Trial to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Multiple Doses of OPC-67683 in Patients with Pulmonary Sputum Cu = 2007-005229-31.
 13. EU CLINICAL TRIALS REGISTER 2009. A Phase 2, Multi-center, Uncontrolled, Open-label Trial to Evaluate Safety, tolerability, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 as 100 mg BID with optional titration to 200 mg BID for up t = 2008-005107-26. 2008-005107-26.
 14. EU CLINICAL TRIALS REGISTER 2010. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Delamanid (OPC-67683) Administered Orally as 200 mg Total Daily Dose = 2010-022271-59. 2010-022271-59.
 15. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2021. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 16.9.2021 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2014)2916(final) erteilten bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Deltyba - Delamanid“* [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152812/dec_152812_de.pdf [Accessed 29.10.2021].
 16. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2010. *Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials. 2 July 2010 EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-missing-data-confirmatory-clinical-trials_en.pdf [Accessed 29.10.2021].
 17. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2014. *4 June 2014. EMA/COMP/578275/2007 Rev.3. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. (R)-2-Methyl-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluoromethoxyphenoxy)piperidin-1-yl]phenoxy-methyl}-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazole for the treatment of tuberculosis.* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/07/524-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-r-2-methyl-6-nitro-2-4-4-4_en.pdf [Accessed 29.10.2021].
 18. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2017. *20 July 2017. EMA/CHMP/EWP/14377/2008 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to address the clinical development of new agents to treat pulmonary disease due to Mycobacterium tuberculosis* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/addendum-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-address_en.pdf [Accessed 29.10.2021].

19. FALZON, D., JARAMILLO, E., SCHUNEMANN, H. J., ARENTZ, M., BAUER, M., BAYONA, J., BLANC, L., CAMINERO, J. A., DALEY, C. L., DUNCOMBE, C., FITZPATRICK, C., GEBHARD, A., GETAHUN, H., HENKENS, M., HOLTZ, T. H., KERAVEC, J., KESHAVJEE, S., KHAN, A. J., KULIER, R., LEIMANE, V., LIENHARDT, C., LU, C., MARIANDYSHEV, A., MIGLIORI, G. B., MIRZAYEV, F., MITNICK, C. D., NUNN, P., NWAGBONIWE, G., OXLADE, O., PALMERO, D., PAVLINAC, P., QUELAPIO, M. I., RAVIGLIONE, M. C., RICH, M. L., ROYCE, S., RUSCH-GERDES, S., SALAKAIA, A., SARIN, R., SCULIER, D., VARAINE, F., VITORIA, M., WALSON, J. L., WARES, F., WEYER, K., WHITE, R. A. & ZIGNOL, M. 2011. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J*, 38, 516-28.
20. GAMMINO, V. M., TAYLOR, A. B., RICH, M. L., BAYONA, J., BECERRA, M. C., BONILLA, C., GELMANOVA, I., HOLLO, V., JARAMILLO, E., KESHAVJEE, S., LEIMANE, V., MITNICK, C. D., QUELAPIO, M. I., RIEKTSINA, V., TUPASI, T. E., WELLS, C. D., ZIGNOL, M. & CEGIELSKI, P. J. 2011. Bacteriologic monitoring of multidrug-resistant tuberculosis patients in five DOTS-Plus pilot projects. *Int J Tuberc Lung Dis*, 15, 1315-22.
21. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2014. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs.1a SGB V „Infektionen“*. Vom 17. April 2014 [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2909/2014-04-17_35a_Freistellung-2014-F-00_TrG.pdf [Accessed 29.10.2021].
22. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2019. *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* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2903/2019-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Bedaquilin-D-433.pdf [Accessed 29.10.2021].
23. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2021a. *Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf [Accessed 29.10.2021].
24. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2021b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6 in Kraft getreten am 28. August 2021* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerFO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf [Accessed 29.10.2021].
25. GHOSH, S., BREITSCHIEDL, L., LAZAREVIC, N., MARTIN, A., HAFKIN, J. & HITTEL, N. 2021. Compassionate use of delamanid in adults and children for drug-resistant tuberculosis: 5-year update. *European Respiratory Journal*, 57.
26. GLER, M. T., SKRIPCONOKA, V., SANCHEZ-GARAVITO, E., XIAO, H., CABRERA-RIVERO, J. L., VARGAS-VASQUEZ, D. E., GAO, M., AWAD, M., PARK, S. K., SHIM, T. S., SUH, G. Y., DANILOVITS, M., OGATA, H., KURVE, A., CHANG, J., SUZUKI, K., TUPASI, T., KOH, W. J., SEAWORTH, B., GEITER, L. J.

- & WELLS, C. D. 2012. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 366, 2151-2160.
27. HACKER, B., SCHONFELD, N., KRIEGER, D., OTTO-KNAPP, R., HITTEL, N., PFLUGMACHER, P. & BAUER, T. 2020. Long-term safety and tolerability of delamanid-containing regimens in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis patients in a specialised treatment centre in Berlin, Germany. *European Respiratory Journal*, 56.
28. HARAUSZ, E., COX, H., RICH, M., MITNICK, C. D., ZIMETBAUM, P. & FURIN, J. 2015. QTc prolongation and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 19, 385-91.
29. HEYCKENDORF, J., VAN LETH, F., AVSAR, K., GLATTKI, G., GUNTHER, G., KALSDORF, B., MULLER, M., OLARU, I. D., ROLLING, T., SALZER, H. J. F., SCHUHMANN, M., TERHALLE, E. & LANGE, C. 2018. Treatment responses in multidrug-resistant tuberculosis in Germany. *Int J Tuberc Lung Dis*, 22, 399-406.
30. HOLTZ, T. H., STERNBERG, M., KAMMERER, S., LASERSON, K. F., RIEKSTINA, V., ZAROVSKA, E., SKRIPCONOKA, V., WELLS, C. D. & LEIMANE, V. 2006. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med*, 144, 650-9.
31. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. 2021. *Allgemeine Methoden Entwurf für Version 6.1 vom 23.08.2021* [Online]. Available: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-entwurf-fuer-version-6-1.pdf> [Accessed 29.10.2021].
32. KEMPKER, R. R., MIKIASHVILI, L., ZHAO, Y., BENKESER, D., BARBAKADZE, K., BABLISHVILI, N., AVALIANI, Z., PELOQUIN, C. A., BLUMBERG, H. M. & KIPIANI, M. 2020. Clinical Outcomes Among Patients With Drug-resistant Tuberculosis Receiving Bedaquiline- or Delamanid-Containing Regimens. *Clin Infect Dis*, 71, 2336-2344.
33. KHAN, U., HUERGA, H., KHAN, A. J., MITNICK, C. D., HEWISON, C., VARAINE, F., BASTARD, M., RICH, M., FRANKE, M. F., ATWOOD, S., KHAN, P. Y. & SEUNG, K. J. 2019. The endTB observational study protocol: treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. *BMC Infect Dis*, 19, 733.
34. KURBATOVA, E. V., CEGIELSKI, J. P., LIENHARDT, C., AKKSILP, R., BAYONA, J., BECERRA, M. C., CAOILI, J., CONTRERAS, C., DALTON, T., DANILOVITS, M., DEMIKHOVA, O. V., ERSHOVA, J., GAMMINO, V. M., GELMANOVA, I., HEILIG, C. M., JOU, R., KAZENNY, B., KESHAVJEE, S., KIM, H. J., KLIIMAN, K., KVASNOVSKY, C., LEIMANE, V., MITNICK, C. D., QUELAPIO, I., RIEKSTINA, V., SMITH, S. E., TUPASI, T., VAN DER WALT, M., VASILYEVA, I. A., VIA, L. E., VIKLEPP, P., VOLCHENKOV, G., WALKER, A. T., WOLFGANG, M., YAGUI, M. & ZIGNOL, M. 2015. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3, 201-209.
35. MARETBAYEVA, S. M., RAKISHEVA, A. S., ADENOV, M. M., YERALIYEVA, L. T., ALGOZHIN, Y. Z., STAMBEKOVA, A. T., BERIKOVA, E. A., YEDILBAYEV, A., RICH, M. L., SEUNG, K. J. & ISSAYEVA, A. M. 2021. Culture conversion at six months in patients receiving bedaquiline- and delamanid-containing

- regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*.
36. OTSUKA PHARMACEUTICALS 2011. CLINICAL REPORT. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Trial to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Multiple Doses of OPC-67683 in Patients with Pulmonary Sputum Culture-Positive, Multidrug-resistant Tuberculosis. Protocol No. 242-07-204.
 37. OTSUKA PHARMACEUTICALS 2012a. FINAL CLINICAL REPORT. A Phase 2, Multi-center, Uncontrolled, Open-label Trial to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 as 100 mg BID with Optional Titration to 200 mg BID for up to Six Months Exposure in Patients with Pulmonary Multi-drug Resistant Tuberculosis. Protocol No. 242-07-208.
 38. OTSUKA PHARMACEUTICALS 2012b. CLINICAL STUDY REPORT. Registry for Data Collection to Determine Final Treatment Outcomes of Multidrug Resistant Tuberculosis Patients Previously Enrolled in Otsuka Trials Assessing Treatment with OPC-67683 (Final Report). Protocol No. 242-10-116.
 39. OTSUKA PHARMACEUTICALS 2017. CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Delamanid (OPC-67683) Administered Orally as 200 mg Total Daily Dose for Six Months in Patients With Pulmonary Sputum Culture-positive, Multidrug-resistant Tuberculosis. Protocol No. 242-09-213. IND No. 76,728. EudraCT No. 2010-022271-59.
 40. OTSUKA PHARMACEUTICALS 2018. PROTOCOL. 242-12-401: Compassionate use of delamanid for patients with multidrug-resistant tuberculosis with limited therapeutic options. Protocol No. 242-12-401.
 41. OTSUKA PHARMACEUTICALS 2020. 242-12-401: COMPASSIONATE USE OF DELAMANID FOR PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS WITH LIMITED THERAPEUTIC OPTIONS FINAL COMPASSIONATE USE REPORT. DELAMANID.
 42. ROBERT KOCH-INSTITUT (RKI). 2020. *Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019* [Online]. Available: <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2019.pdf?blob=publicationFile> [Accessed 29.10.2021].
 43. ROBERT KOCH-INSTITUT (RKI). 2021. *Nationale Referenzzentren und Konsiliarlabore in der aktuellen Berufungsperiode (2020 bis 2021). Stand: August 2021* [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz_liste.pdf?blob=publicationFile [Accessed 29.10.2021].
 44. RODRIGUEZ, M., MONEDERO, I., CAMINERO, J. A., ENCARNACION, M., DOMINGUEZ, Y., ACOSTA, I., MUNOZ, E., CAMILO, E., MARTINEZ-SELMO, S., DE LOS SANTOS, S., DEL GRANADO, M., CASALS, M., CAYLA, J. & MARCELINO, B. 2013. Successful management of multidrug-resistant tuberculosis under programme conditions in the Dominican Republic. *Int J Tuberc Lung Dis*, 17, 520-5.
 45. SCHABERG, T., BAUER, T., BRINKMANN, F., DIEL, R., FEITERNA-SPERLING, C., HAAS, W., HARTMANN, P., HAUER, B., HEYCKENDORF, J., LANGE, C., NIENHAUS, A., OTTO-KNAPP, R., PRIWITZER, M., RICHTER, E., RUMETSCHOFER, R., SCHENKEL, K., SCHOCH, O. D., SCHONFELD, N. &

- STAHLMANN, R. 2017. [Tuberculosis Guideline for Adults - Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie*, 71, 325-397.
46. SKRIPCONOKA, V., DANILOVITS, M., PEHME, L., TOMSON, T., SKENDERS, G., KUMMIK, T., CIRULE, A., LEIMANE, V., KURVE, A., LEVINA, K., GEITER, L. J., MANISSERO, D. & WELLS, C. D. 2013. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, 41, 1393-400.
47. TAKAYAMA, K., WANG, C. & BESRA, G. S. 2005. Pathway to synthesis and processing of mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev*, 18, 81-101.
48. VON GROOTE-BIDLINGMAIER, F., PATIENTIA, R., SANCHEZ, E., BALANAG, V., TICONA, E., SEGURA, P., CADENA, E., YU, C., CIRULE, A., LIZARBE, V., DAVIDAVICIENE, E., DOMENTE, L., VARIAVA, E., CAOILI, J., DANILOVITS, M., BIELSKIENE, V., STAPLES, S., HITTEL, N., PETERSEN, C., WELLS, C., HAFKIN, J., GEITER, L. J. & GUPTA, R. 2019. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7, 249-259.
49. WHO ICTRP 2007. A Multi center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Trial to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Multiple Doses of OPC-67683 in Patients with Pulmonary Sputum Culture-Positive, Multidrug-resistant Tuberculosis = EUCTR2007-005229-31-EE.
50. WHO ICTRP 2008. A Placebo-controlled, Phase 2 Trial to Evaluate OPC 67683 in Patients With Pulmonary Sputum Culture-positive, Multidrug-resistant Tuberculosis (TB) = NCT00685360.
51. WHO ICTRP 2009a. A Phase 2, Multi-center, Uncontrolled, Open-label Trial to Evaluate Safety, tolerability, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 as 100 mg BID with optional titration to 200 mg BID for up to Six Months Exposure in Patients with Pulmonary Multi-drug Resistant Tuberculosis = EUCTR2008-005107-26-LV.
52. WHO ICTRP 2009b. A Placebo-controlled, Phase 2 Trial to Evaluate OPC 67683 in Patients With Pulmonary Sputum Culture-positive, Multidrug-resistant Tuberculosis (TB) = PER-141-08.
53. WHO ICTRP 2010. A PHASE 2, MULTI-CENTER, UNCONTROLLED, OPEN-LABEL TRIAL TO EVALUATE SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF ORALLY ADMINISTERED OPC-67683 AS 100 MG BID WITH OPTIONAL TITRATION TO 200 MG BID FOR UP TO SIX MONTHS EXPOSURE IN PATIENTS WITH PULMONARY MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS = PER-028-10.
54. WHO ICTRP 2011a. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Delamanid (OPC-67683) Administered Orally as 200 mg Total Daily Dose for Six Months in Patients With Pulmonary Sputum Culture-positive, Multidrug-resistant Tuberculosis = EUCTR2010-022271-59-LV.
55. WHO ICTRP 2011b. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Participants With Multidrug-resistant Tuberculosis = NCT01424670.
56. WHO ICTRP 2012. A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP TRIAL TO EVALUATE

THE SAFETY AND EFFICACY OF DELAMANID (OPC-67683) ADMINISTERED ORALLY AS 200 mg TOTAL DAILY DOSE FOR SIX MONTHS IN PATIENTS WITH PULMONARY SPUTUM CULTURE-POSITIVE, MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS = PER-120-11.

57. WHO ICTRP 2015. Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis = NCT02583048.
58. WHO ICTRP 2016. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB = NCT02754765.
59. WHO ICTRP 2017. Expand New Drugs for TB [endTB] = NCT03259269.
60. WHO ICTRP 2020. endTB trials for Multidrug-Resistant TB = CTRI/2020/07/026414.
61. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2008. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008* [Online]. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43965/9789241547581_eng.pdf;jsessionid=CC84F407BA4A0EDF3D123DC50151B8F6?sequence=1 [Accessed 29.10.2021].
62. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2020a. *Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014 and January 2020)* [Online]. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1 [Accessed 29.10.2021].
63. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2020b. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment* [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> [Accessed 29.10.2021].
64. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2021. *Global Tuberculosis Report 2021* [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve> [Accessed 29.10.2021].
65. ZHANG, Q., LIU, Y., TANG, S., SHA, W. & XIAO, H. 2013. Clinical benefit of delamanid (OPC-67683) in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in China. *Cell biochemistry and biophysics*, 67, 957-963.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Pubmed	
Suchoberfläche	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=delamanid	
Datum der Suche	18.08.2021	
Zeitsegment	1946 to 18.08.2021	
Suchfilter	Kein Filter angewendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Search: (delamanid or "67683" or "OPC67683" or "OPC 67683" or OPC-6768) Sort by: Most Recent	404
2	Search: ((multi drug resistant tuberculosis) OR (multi-drug resistant tuberculosis) OR (multidrug resistant tuberculosis) OR (multidrug-resistant tuberculosis) OR (multi-drug-resistant tuberculosis) OR (MDR TB) OR (MDR-TB) OR (multiresistente Tuberkulose) OR (multi-resistente Tuberkulose)) Sort by: Most Recent	14,122
3	Search: #1 AND #2 Sort by: Most Recent	305

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.08.2021	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2021 Week 32	
Suchfilter	Kein Filter angewendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(delamanid or "67683" or "OPC67683" or "OPC 67683" or OPC-6768).mp.	1092
2	(multi drug resistant tuberculosis or multi-drug resistant tuberculosis or multidrug resistant tuberculosis or multidrug-resistant tuberculosis or multi-drug-resistant tuberculosis or MDR TB or MDR-TB or multiresistente Tuberkulose or multi-resistente Tuberkulose).mp.	12049
3	1 and 2	626

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Wiley Cochrane Library	
Datum der Suche	18.08.2021	
Zeitsegment	Issue 8 of 12, August 2021	
Suchfilter	Trials-(Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL))	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(delamanid or "67683" or "OPC67683" or "OPC 67683" or OPC-6768)	45
#2	(multi drug resistant tuberculosis) OR (multi-drug resistant tuberculosis) OR (multidrug resistant tuberculosis) OR (multidrug-resistant tuberculosis) OR (multi-drug-resistant tuberculosis) OR (MDR TB) OR (MDR-TB) or (multiresistente Tuberkulose) or (multi-resistente Tuberkulose)	540

#3	MeSH descriptor: [Tuberculosis, Multidrug-Resistant] explode all trees	124
#4	#2 OR #3	544
#5	#1 AND #4	38
#6	CLINICAL TRIALS ONLY	37

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Pubmed	
Suchoberfläche	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=delamanid	
Datum der Suche	18.08.2021	
Zeitsegment	1946 to 18.08.2021	
Suchfilter	Kein Filter angewendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Search: (delamanid or "67683" or "OPC67683" or "OPC 67683" or OPC-6768) Sort by: Most Recent	404
2	Search: ((multi drug resistant tuberculosis) OR (multi-drug resistant tuberculosis) OR (multidrug resistant tuberculosis) OR (multidrug-resistant tuberculosis) OR (multi-drug-resistant tuberculosis) OR (MDR TB) OR (MDR-TB) OR (multiresistente Tuberkulose) OR (multi-resistente Tuberkulose)) Sort by: Most Recent	14,122
3	Search: #1 AND #2 Sort by: Most Recent	305

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.08.2021	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2021 Week 32	
Suchfilter	Kein Filter angewendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(delamanid or "67683" or "OPC67683" or "OPC 67683" or OPC-6768).mp.	1092

2	(multi drug resistant tuberculosis or multi-drug resistant tuberculosis or multidrug resistant tuberculosis or multidrug-resistant tuberculosis or multi-drug-resistant tuberculosis or MDR TB or MDR-TB or multiresistente Tuberkulose or multi-resistente Tuberkulose).mp.	12049
3	1 and 2	626

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Wiley Cochrane Library	
Datum der Suche	18.08.2021	
Zeitsegment	Issue 8 of 12, August 2021	
Suchfilter	Trials-(Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL))	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(delamanid or "67683" or "OPC67683" or "OPC 67683" or OPC-6768)	45
#2	(multi drug resistant tuberculosis) OR (multi-drug resistant tuberculosis) OR (multidrug resistant tuberculosis) OR (multidrug-resistant tuberculosis) OR (multi-drug-resistant tuberculosis) OR (MDR TB) OR (MDR-TB) or (multiresistente Tuberkulose) or (multi-resistente Tuberkulose)	540
#3	MeSH descriptor: [Tuberculosis, Multidrug-Resistant] explode all trees	124
#4	#2 OR #3	544
#5	#1 AND #4	38
#6	CLINICAL TRIALS ONLY	37

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	13.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	delamanid OR "OPC 67683" OR OPC67683 OR OPC-6768
Treffer	47

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	delamanid OR "OPC 67683" OR OPC67683 OR OPC-6768 [other terms]
Treffer	26

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	delamanid OR "OPC 67683" OR OPC67683 OR OPC-67683
Treffer	6

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	13.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	delamanid OR "OPC 67683" OR OPC67683 OR OPC-6768
Treffer	47

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	delamanid OR "OPC 67683" OR OPC67683 OR OPC-6768 [other terms]
Treffer	26

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.09.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	delamanid OR "OPC 67683" OR OPC67683 OR OPC-67683
Treffer	6

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	<u>Ausschlussgrund</u>
1.	AHUJA, S. D., ASHKIN, D., AVENDANO, M., BANERJEE, R., BAUER, M., BAYONA, J. N., BECERRA, M. C., BENEDETTI, A., BURGOS, M., CENTIS, R., CHAN, E. D., CHIANG, C. Y., COX, H., D'AMBROSIO, L., DERIEMER, K., DUNG, N. H., ENARSON, D., FALZON, D., FLANAGAN, K., FLOOD, J., GARCIA-GARCIA, M. L., GANDHI, N., GRANICH, R. M., HOLLM-DELGADO, M. G., HOLTZ, T. H., ISEMAN, M. D., JARLSBERG, L. G., KESHAVJEE, S., KIM, H. R., KOH, W. J., LANCASTER, J., LANGE, C., DE LANGE, W. C., LEIMANE, V., LEUNG, C. C., LI, J., MENZIES, D., MIGLIORI, G. B., MISHUSTIN, S. P., MITNICK, C. D., NARITA, M., O'RIORDAN, P., PAI, M., PALMERO, D., PARK, S. K., PASVOL, G., PEÑA, J., PÉREZ-GUZMÁN, C., QUELAPIO, M. I., PONCE-DE-LEON, A., RIEKSTINA, V., ROBERT, J., ROYCE, S., SCHAAF, H. S., SEUNG, K. J., SHAH, L., SHIM, T. S., SHIN, S. S., SHIRAISHI, Y., SIFUENTES-OSORNIO, J., SOTGIU, G., STRAND, M. J., TABARSI, P., TUPASI, T. E., VAN ALTENA, R., VAN DER WALT, M., VAN DER WERF, T. S., VARGAS, M. H., VIICKLEPP, P., WESTENHOUSE, J., YEW, W. W. & YIM, J. J. 2012. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. <i>PLoS Med</i> , 9, e1001300.	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)
2.	ANONYMOUS 2014. Bedaquiline for multidrug-resistant tuberculosis. <i>Drug and therapeutics bulletin</i> , 52, 129-132.	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)

3.	ANONYMOUS 2016. Corrigendum: Delamanid expanded access novel treatment of drug resistant tuberculosis (Infection and Drug Resistance, (2015) 8, (359-366)). <i>Infection and Drug Resistance</i> , 9, 43-45.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Letter).
4.	AUCHYNKA, V., KUMAR, A. M. V., HUREVICH, H., SEREDA, Y., SOLODOVNIKOVA, V., KATOVICH, D., SETKINA, S., YEDILBAYEV, A., SKRAHIN, A. & SKRAHINA, A. 2021. Effectiveness and cardiovascular safety of delamanid-containing regimens in adults with multidrug-resistant or extensively drug-resistant tuberculosis: A nationwide cohort study from Belarus, 2016-18. <i>Monaldi Arch Chest Dis</i> , 91.	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT).
5.	BLAIR, H. A. & SCOTT, L. J. 2015. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis. <i>Drugs</i> , 75, 91-100.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Keine Primärdaten).
6.	BONNET, M., BASTARD, M., DU CROS, P., KHAMRAEV, A., KIMENYE, K., KHURKHUMAL, S., HAYRAPETYAN, A., THEMBA, D., TELNOV, A., SANCHEZ-PADILLA, E., HEWISON, C. & VARAINE, F. 2016. Identification of patients who could benefit from bedaquiline or delamanid: A multisite MDR-TB cohort study. <i>International Journal of Tuberculosis and Lung Disease</i> , 20, 177-186.	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT).
7.	BUZIASHVILI, M., DAVTYAN, H., SEREDA, Y., DENISIUK, O., GOZALOV, O., LOMTADZE, N. & HOVHANNESYAN, A. 2021. Incidence rate and time to serious adverse events among rifampicin resistant tuberculosis patients in Georgia treated with new and repurposed anti-tuberculosis drugs, 2016-2018. <i>Monaldi Archives for Chest Disease</i> , 91.	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Medikation (Kombinationsthe rapie).
8.	CHANG, K. C., LEUNG, E. C. C., LAW, W. S., LEUNG, W. M., TAI, L. B., LEE, S. N., LAM, F. M., CHAU, C. H., MOK, T. Y. W., YEOW, W. W. & LEUNG, C. C. 2018. Early experience with delamanid-containing regimens in the treatment of complicated multidrug-resistant tuberculosis in Hong Kong. <i>European Respiratory Journal</i> , 51.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Letter).
9.	D'AMBROSIO, L., CENTIS, R., TIBERI, S., TADOLINI, M., DALCOLMO, M., RENDON, A., ESPOSITO, S. & MIGLIORI, G. B. 2017. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).

	resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: A systematic review. <i>Journal of Thoracic Disease</i> , 9, 2093-2101.	
10.	DOOLEY, K. E., ROSENKRANZ, S. L., CONRADIE, F., MORAN, L. E., HAFNER, R., VON GROOTE-BIDLINGMAIER, F., LAMA, J. R., SHENJE, J., COMINS, K., MORGANROTH, J., DIACON, A. H., CRAMER, Y. S., DONAHUE, K. M. & MAARTENS, G. 2019. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in MDR-TB patients: The deliberate trial. <i>Topics in Antiviral Medicine</i> , 27 (SUPPL 1), 32s-33s.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Conference Abstract).
11.	ESPOSITO, S., BOSIS, S., TADOLINI, M., BIANCHINI, S., MIGLIORI, G. B. & PRINCIPI, N. 2016. Efficacy, safety, and tolerability of a 24-month treatment regimen including delamanid in a child with extensively drug-resistant tuberculosis: A case report and review of the literature. <i>Medicine (United States)</i> , 95.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
12.	ESPOSITO, S., D'AMBROSIO, L., TADOLINI, M., SCHAAF, H. S., CAMINERO LUNA, J., MARAIS, B., CENTIS, R., DARA, M., MATTEELLI, A., BLASI, F. & MIGLIORI, G. B. 2014. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. <i>Eur Respir J</i> , 44, 811-5.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
13.	EUCTR, E. E. 2007. A Multi center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Trial to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Multiple Doses of OPC-67683 in Patients with Pulmonary Sputum Culture-Positive, Multidrug-resistant Tuberculosis. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005229-31-EE .	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)
14.	EUCTR, E. E. 2011. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Delamanid (OPC-67683) Administered Orally as 200 mg Total Daily Dose for Six Months in Patients With Pulmonary Sputum Culture-positive, Multidrug-resistant Tuberculosis. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011298 .	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)
15.	EUCTR, L. T. 2010. A Phase 2, Multi-center, Non-controlled, Open-label Dose Escalation Trial to Assess the Safety,	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 -

	Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 Two Times Daily to Patients with Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis Refractory to Conventional Treatment. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014944-13-LT .	Populationstyp (Falsche Indikation: Therapierefraktäre Tuberkulose).
16.	FERLAZZO, G., MOHR, E., LAXMESHWAR, C., HEWISON, C., HUGHES, J., JONCKHEERE, S., KHACHATRYAN, N., DE AVEZEDO, V., EGAZARYAN, L., SHROUFI, A., KALON, S., COX, H., FURIN, J. & ISAAKIDIS, P. 2018. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. <i>Lancet Infect Dis</i> , 18, 536-544.	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Medikation (Kombinationstherapie).
17.	FIELD, S. K. 2013. Safety and efficacy of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). <i>Clinical Medicine Insights: Therapeutics</i> , 5, 137-149.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Keine Primärdaten).
18.	GHOSH, S., BREITSCHIEDL, L., LAZAREVIC, N., MARTIN, A., HAFKIN, J. & HITTEL, N. 2021. Compassionate use of delamanid in adults and children for drug-resistant tuberculosis: 5-year update. <i>European Respiratory Journal</i> , 57.	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT).
19.	HACKER, B., SCHONFELD, N., KRIEGER, D., OTTO-KNAPP, R., HITTEL, N., PFLUGMACHER, P. & BAUER, T. 2020. Long-term safety and tolerability of delamanid-containing regimens in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis patients in a specialised treatment centre in Berlin, Germany. <i>European Respiratory Journal</i> , 56.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Letter).
20.	HAFKIN, J., HITTEL, N., MARTIN, A. & GUPTA, R. 2017. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use. <i>The European respiratory journal</i> , 50.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Letter).
21.	HWANG, H., KANG, H., KWON, Y. S., JEON, D., SHIM, T. S. & YIM, J. J. 2021. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treated with bedaquiline or delamanid. <i>Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.</i> , 10.	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT).

22.	KANG, H., JO, K. W., JEON, D., YIM, J. J. & SHIM, T. S. 2020. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline and/or delamanid in South Korea. <i>Respiratory Medicine</i> , 167 (no pagination).	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT).
23.	KEMPKER, R. R., MIKIASHVILI, L., ZHAO, Y., BENKESER, D., BARBAKADZE, K., BABLISHVILI, N., AVALIANI, Z., PELOQUIN, C. A., BLUMBERG, H. M. & KIPIANI, M. 2020. Clinical Outcomes among Patients with Drug-resistant Tuberculosis Receiving Bedaquiline- or Delamanid-Containing Regimens. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 71, 2336-2344.	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT).
24.	KEMPKER, R. R., MIKIASHVILI, L., ZHAO, Y., BENKESER, D., BARBAKADZE, K., BABLISHVILI, N., PELOQUIN, C., BLUMBERG, H. & KIPIANI, M. 2019. Clinical outcomes among patients with drug-resistant tuberculosis receiving bedaquiline or delamanid containing regimens. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 6 (Supplement 2), S52.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Conference Abstract).
25.	KHAN, U., HUERGA, H., KHAN, A. J., MITNICK, C. D., HEWISON, C., VARAINE, F., BASTARD, M., RICH, M., FRANKE, M. F., ATWOOD, S., KHAN, P. Y. & SEUNG, K. J. 2019. The endTB observational study protocol: Treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. <i>BMC Infectious Diseases</i> , 19.	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)
26.	KIM, C. T., KIM, T. O., SHIN, H. J., KO, Y. C., CHOE, Y. H., KIM, H. R. & KWON, Y. S. 2018. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A multicentre cohort study in Korea. <i>European Respiratory Journal</i> , 51.	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT).
27.	KOIRALA, S., BORISOV, S., DANILA, E., MARIANDYSHEV, A., SHRESTHA, B., LUKHELE, N., DALCOLMO, M., SHAKYA, S. R., MILIAUSKAS, S., KUKSA, L., MANGA, S., ALEKSA, A., DENHOLM, J. T., KHADKA, H. B., SKRAHINA, A., DIKTANAS, S., FERRARESE, M., BRUCHFELD, J., KOLEVA, A., PIUBELLO, A., KOIRALA, G. S., UDWADIA, Z. F., PALMERO, D. J., MUNOZ-TORRICO, M., GC, R., GUALANO, G., GRECU, V. I., MOTTA, I., PAPAVALASILEIOU, A., LI, Y., HOEFSLOOT, W., KUNST, H., MAZZA-STALDER, J., PAYEN, M. C., AKKERMAN, O. W., BERNAL, E., MANFRIN, V., MATTEELLI, A., MUSTAFA HAMDAN, H., NIETO MARCOS, M., CADINANOS LOIDI, J., CEBRIAN GALLARDO, J. J., DUARTE, R., ESCOBAR SALINAS, N., GOMEZ ROSSO, R., LANIADO-LABORIN, R., MARTINEZ	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)

	ROBLES, E., QUIROS FERNANDEZ, S., RENDON, A., SOLOVIC, I., TADOLINI, M., VIGGIANI, P., BELILOVSKI, E., BOEREE, M. J., CAI, Q., DAVIDAVICIENE, E., FORSMAN, L. D., DE LOS RIOS, J., DRAKSIENE, J., DUGA, A., ELAMIN, S. E., FILIPPOV, A., GARCIA, A., GAUDIESIUTE, I., GAVAZOVA, B., GAYOSO, R., GRUSLYS, V., JONSSON, J., KHIMOVA, E., MADONSELA, G., MAGIS-ESCURRA, C., MARCHESE, V., MATEI, M., MOSCHOS, C., NAKCERIENE, B., NICOD, L., PALMIERI, F., PONTARELLI, A., SMITE, A., SOULEYMANE, M. B., VESCOVO, M., ZABLOCKIS, R., ZHURKIN, D., ALFFENAAR, J. W., CAMINERO, J. A., CODECASA, L. R., GARCIA-GARCIA, J. M., ESPOSITO, S., SADERI, L., SPANEVELLO, A., VISCA, D., TIBERI, S., PONTALI, E., CENTIS, R., D'AMBROSIO, L., VAN DEN BOOM, M., SOTGIU, G. & MIGLIORI, G. B. 2021. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. <i>Pulmonology</i> .	
28.	KRISNANDA, A. 2019. Delamanid containing regimen for treating multi drug resistant tuberculosis in 11 years old girl with turner's syndrome. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Conference</i> , 199.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
29.	LEE, H. H., JO, K. W., YIM, J. J., JEON, D., KANG, H. & SHIM, T. S. 2020. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis patients treated sequentially with bedaquiline and delamanid. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> , 98, 478-485.	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Intervention).
30.	MARETBAYEVA, S. M., RAKISHEVA, A. S., ADENOV, M. M., YERALIYEVA, L. T., ALGOZHIN, Y. Z., STAMBEKOVA, A. T., BERIKOVA, E. A., YEDILBAYEV, A., RICH, M. L., SEUNG, K. J. & ISSAYEVA, A. M. 2021. Culture conversion at six months in patients receiving bedaquiline- and delamanid-containing regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> .	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene und Jugendliche nicht getrennt).
31.	MIGLIORI, G. B., PONTALI, E., SOTGIU, G., CENTIS, R., D'AMBROSIO, L., TIBERI, S., TADOLINI, M. & ESPOSITO, S. 2017. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 18.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Keine Primärdaten/Review).

32.	MOHR, E., HUGHES, J., REUTER, A., TRIVINO DURAN, L., FERLAZZO, G., DANIELS, J., DE AZEVEDO, V., KOCK, Y., STEELE, S. J., SHROUFI, A., ADE, S., ALIKHANOVA, N., BENEDETTI, G., EDWARDS, J., COX, H., FURIN, J. & ISAAKIDIS, P. 2018. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa. <i>Eur Respir J</i> , 51.	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT).
33.	MOK, J., KANG, H., KOH, W. J., JHUN, B. W., YIM, J. J., KWAK, N., LEE, T., KANG, B. & JEON, D. 2019. Final treatment outcomes of delamanid-containing regimens in patients with MDR-/XDR-TB in South Korea. <i>European Respiratory Journal</i> , 54.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Letter).
34.	NCT 2008. A Placebo-controlled, Phase 2 Trial to Evaluate OPC 67683 in Patients With Pulmonary Sputum Culture-positive, Multidrug-resistant Tuberculosis (TB). https://clinicaltrials.gov/show/NCT00685360 .	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)
35.	NCT 2015. Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02583048 .	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Fragestellung).
36.	NCT 2019. Efficacy and Tolerability of Bedaquiline, Delamanid, Levofloxacin, Linezolid, and Clofazimine for Treatment of Patients With MDR-TB. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03828201 .	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)
37.	OLAYANJU, O., ESMAIL, A., LIMBERIS, J. & DHEDA, K. 2020. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drug-resistant tuberculosis. <i>Eur Respir J</i> , 55.	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Intervention).
38.	PER 2012. A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF DELAMANID (OPC-67683) ADMINISTERED ORALLY AS 200 mg TOTAL DAILY DOSE FOR SIX MONTHS IN PATIENTS WITH PULMONARY SPUTUM CULTURE-POSITIVE, MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-120-11 .	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)

39.	PONTALI, E., SOTGIU, G., TIBERI, S., TADOLINI, M., VISCA, D., D'AMBROSIO, L., CENTIS, R., SPANEVELLO, A. & MIGLIORI, G. B. 2018. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review. <i>Eur Respir J</i> , 52.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Letter).
40.	SOLODOVNIKOVA, V., KUMAR, A. M. V., HUREVICH, H., SEREDA, Y., AUCHYNKA, V., KATOVICH, D., KLIMUK, D., SKRAHIN, A., SETKINA, S., CHARNYSH, I., YEDILBAYEV, A. & SKRAHINA, A. 2021. Effectiveness and safety of delamanid- or bedaquiline-containing regimens among children and adolescents with multidrug resistant or extensively drug resistant tuberculosis: A nationwide study from Belarus, 2015-19. <i>Monaldi Archives for Chest Disease</i> , 91.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
41.	TADOLINI, M., GARCIA-PRATS, A. J., D'AMBROSIO, L., HEWISON, C., CENTIS, R., SCHAAF, H. S., MARAIS, B. J., FERREIRA, H., CAMINERO, J. A., JONCKHEERE, S., SINHA, A., HERBOCZEK, K., KHAIDARKHANOVA, Z., HAYRAPETYAN, A., KHACHATRYAN, N., URTKMELIDZE, I., LORETI, C., ESPOSITO, S., MATTEELLI, A., FURIN, J., VARAINE, F. & MIGLIORI, G. B. 2016. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: Early experiences and challenges. <i>European Respiratory Journal</i> , 48, 938-943.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
42.	WELLS, C. D., GUPTA, R., HITTEL, N. & GEITER, L. J. 2015. Long-term mortality assessment of multidrug-resistant tuberculosis patients treated with delamanid. <i>The european respiratory journal</i> , 45, 1498-1501.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Letter).
43.	ZHANG, Q., LIU, Y., TANG, S., SHA, W. & XIAO, H. 2014. Clinical benefit of delamanid (OPC-67683) in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in China. <i>Respirology (carlton, vic.)</i> , Conference: 19th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Bali Indonesia. Conference Start: 20141113 Conference End: 20141116. Conference Publication: (var.pagings). 19, 54.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Conference Abstract).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Referenz	<u>Ausschlussgrund</u>
1.	AHUJA, S. D., ASHKIN, D., AVENDANO, M., BANERJEE, R., BAUER, M., BAYONA, J. N., BECERRA, M. C., BENEDETTI, A., BURGOS, M., CENTIS, R., CHAN, E. D., CHIANG, C. Y., COX, H., D'AMBROSIO, L., DERIEMER, K., DUNG, N. H., ENARSON, D., FALZON, D., FLANAGAN, K., FLOOD, J., GARCIA-GARCIA, M. L., GANDHI, N., GRANICH, R. M., HOLLM-DELGADO, M. G., HOLTZ, T. H., ISEMAN, M. D., JARLSBERG, L. G., KESHAVJEE, S., KIM, H. R., KOH, W. J., LANCASTER, J., LANGE, C., DE LANGE, W. C., LEIMANE, V., LEUNG, C. C., LI, J., MENZIES, D., MIGLIORI, G. B., MISHUSTIN, S. P., MITNICK, C. D., NARITA, M., O'RIORDAN, P., PAI, M., PALMERO, D., PARK, S. K., PASVOL, G., PEÑA, J., PÉREZ-GUZMÁN, C., QUELAPIO, M. I., PONCE-DE-LEON, A., RIEKSTINA, V., ROBERT, J., ROYCE, S., SCHAAF, H. S., SEUNG, K. J., SHAH, L., SHIM, T. S., SHIN, S. S., SHIRAIISHI, Y., SIFUENTES-OSORNIO, J., SOTGIU, G., STRAND, M. J., TABARSI, P., TUPASI, T. E., VAN ALTENA, R., VAN DER WALT, M., VAN DER WERF, T. S., VARGAS, M. H., VIKLEPP, P., WESTENHOUSE, J., YEW, W. W. & YIM, J. J. 2012. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. <i>PLoS Med</i> , 9, e1001300.	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)
2.	ANONYMOUS 2014. Bedaquiline for multidrug-resistant tuberculosis. <i>Drug and therapeutics bulletin</i> , 52, 129-132.	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)
3.	ANONYMOUS 2016. Corrigendum: Delamanid expanded access novel treatment of drug resistant tuberculosis (Infection and Drug	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 -

	Resistance, (2015) 8, (359-366)). <i>Infection and Drug Resistance</i> , 9, 43-45.	Publikationstyp (Letter).
4.	AUCHYNKA, V., KUMAR, A. M. V., HUREVICH, H., SEREDA, Y., SOLODOVNIKOVA, V., KATOVICH, D., SETKINA, S., YEDILBAYEV, A., SKRAHIN, A. & SKRAHINA, A. 2021. Effectiveness and cardiovascular safety of delamanid-containing regimens in adults with multidrug-resistant or extensively drug-resistant tuberculosis: A nationwide cohort study from Belarus, 2016-18. <i>Monaldi Arch Chest Dis</i> , 91.	<u>Ausschlussgrund:</u> A5b - Studientyp (Retrospektive Studie).
5.	BLAIR, H. A. & SCOTT, L. J. 2015. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis. <i>Drugs</i> , 75, 91-100.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Keine Primärdaten).
6.	BONNET, M., BASTARD, M., DU CROS, P., KHAMRAEV, A., KIMENYE, K., KHURKHUMAL, S., HAYRAPETYAN, A., THEMBA, D., TELNOV, A., SANCHEZ-PADILLA, E., HEWISON, C. & VARAINE, F. 2016. Identification of patients who could benefit from bedaquiline or delamanid: A multisite MDR-TB cohort study. <i>International Journal of Tuberculosis and Lung Disease</i> , 20, 177-186.	<u>Ausschlussgrund:</u> A5b - Studientyp (Retrospektive Studie).
7.	BUZIASHVILI, M., DAVTYAN, H., SEREDA, Y., DENISIUK, O., GOZALOV, O., LOMTADZE, N. & HOVHANNESYAN, A. 2021. Incidence rate and time to serious adverse events among rifampicin resistant tuberculosis patients in Georgia treated with new and repurposed anti-tuberculosis drugs, 2016-2018. <i>Monaldi Archives for Chest Disease</i> , 91.	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Medikation (Kombinationstherapie).
8.	CHANG, K. C., LEUNG, E. C. C., LAW, W. S., LEUNG, W. M., TAI, L. B., LEE, S. N., LAM, F. M., CHAU, C. H., MOK, T. Y. W., YEW, W. W. & LEUNG, C. C. 2018. Early experience with delamanid-containing regimens in the treatment of complicated multidrug-resistant tuberculosis in Hong Kong. <i>European Respiratory Journal</i> , 51.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Letter).
9.	D'AMBROSIO, L., CENTIS, R., TIBERI, S., TADOLINI, M., DALCOLMO, M., RENDON, A., ESPOSITO, S. & MIGLIORI, G. B. 2017. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: A systematic review. <i>Journal of Thoracic Disease</i> , 9, 2093-2101.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).

10.	DOOLEY, K. E., ROSENKRANZ, S. L., CONRADIE, F., MORAN, L. E., HAFNER, R., VON GROOTE-BIDLINGMAIER, F., LAMA, J. R., SHENJE, J., COMINS, K., MORGANROTH, J., DIACON, A. H., CRAMER, Y. S., DONAHUE, K. M. & MAARTENS, G. 2019. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in MDR-TB patients: The deliberate trial. <i>Topics in Antiviral Medicine</i> , 27 (SUPPL 1), 32s-33s.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Conference Abstract).
11.	ESPOSITO, S., BOSIS, S., TADOLINI, M., BIANCHINI, S., MIGLIORI, G. B. & PRINCIPI, N. 2016. Efficacy, safety, and tolerability of a 24-month treatment regimen including delamanid in a child with extensively drug-resistant tuberculosis: A case report and review of the literature. <i>Medicine (United States)</i> , 95.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
12.	ESPOSITO, S., D'AMBROSIO, L., TADOLINI, M., SCHAAF, H. S., CAMINERO LUNA, J., MARAIS, B., CENTIS, R., DARA, M., MATTEELLI, A., BLASI, F. & MIGLIORI, G. B. 2014. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. <i>Eur Respir J</i> , 44, 811-5.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
13.	EUCTR, E. E. 2007. A Multi center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Trial to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Multiple Doses of OPC-67683 in Patients with Pulmonary Sputum Culture-Positive, Multidrug-resistant Tuberculosis. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005229-31-EE .	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)
14.	EUCTR, E. E. 2011. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Delamanid (OPC-67683) Administered Orally as 200 mg Total Daily Dose for Six Months in Patients With Pulmonary Sputum Culture-positive, Multidrug-resistant Tuberculosis. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011298 .	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)
15.	EUCTR, L. T. 2010. A Phase 2, Multi-center, Non-controlled, Open-label Dose Escalation Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 Two Times Daily to Patients with Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis Refractory to	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Populationstyp (Falsche Indikation:

	Conventional Treatment. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014944-13-LT .	Therapierefraktäre Tuberkulose).
16.	FERLAZZO, G., MOHR, E., LAXMESHWAR, C., HEWISON, C., HUGHES, J., JONCKHEERE, S., KHACHATRYAN, N., DE AVEZEDO, V., EGAZARYAN, L., SHROUFI, A., KALON, S., COX, H., FURIN, J. & ISAAKIDIS, P. 2018. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. <i>Lancet Infect Dis</i> , 18, 536-544.	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Medikation (Kombinationstherapie).
17.	FIELD, S. K. 2013. Safety and efficacy of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). <i>Clinical Medicine Insights: Therapeutics</i> , 5, 137-149.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Keine Primärdaten).
18.	HACKER, B., SCHONFELD, N., KRIEGER, D., OTTO-KNAPP, R., HITTEL, N., PFLUGMACHER, P. & BAUER, T. 2020. Long-term safety and tolerability of delamanid-containing regimens in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis patients in a specialised treatment centre in Berlin, Germany. <i>European Respiratory Journal</i> , 56.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Letter).
19.	HAFKIN, J., HITTEL, N., MARTIN, A. & GUPTA, R. 2017. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use. <i>The European respiratory journal</i> , 50.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Letter).
20.	HWANG, H., KANG, H., KWON, Y. S., JEON, D., SHIM, T. S. & YIM, J. J. 2021. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treated with bedaquiline or delamanid. <i>Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.</i> , 10.	<u>Ausschlussgrund:</u> A5b - Studientyp (Retrospektive Studie).
21.	KANG, H., JO, K. W., JEON, D., YIM, J. J. & SHIM, T. S. 2020. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline and/or delamanid in South Korea. <i>Respiratory Medicine</i> , 167 (no pagination).	<u>Ausschlussgrund:</u> A5b - Studientyp (Retrospektive Studie).
22.	KEMPKER, R. R., MIKIASHVILI, L., ZHAO, Y., BENKESER, D., BARBAKADZE, K., BABLISHVILI, N., PELOQUIN, C., BLUMBERG, H. & KIPIANI, M. 2019. Clinical outcomes among	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp

	patients with drug-resistant tuberculosis receiving bedaquiline or delamanid containing regimens. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 6 (Supplement 2), S52.	(Conference Abstract).
23.	KHAN, U., HUERGA, H., KHAN, A. J., MITNICK, C. D., HEWISON, C., VARAINE, F., BASTARD, M., RICH, M., FRANKE, M. F., ATWOOD, S., KHAN, P. Y. & SEUNG, K. J. 2019. The endTB observational study protocol: Treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. <i>BMC Infectious Diseases</i> , 19.	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)
24.	KIM, C. T., KIM, T. O., SHIN, H. J., KO, Y. C., CHOE, Y. H., KIM, H. R. & KWON, Y. S. 2018. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A multicentre cohort study in Korea. <i>European Respiratory Journal</i> , 51.	<u>Ausschlussgrund:</u> A5b - Studientyp (Retrospektive Studie).
25.	KOIRALA, S., BORISOV, S., DANILA, E., MARIANDYSHEV, A., SHRESTHA, B., LUKHELE, N., DALCOLMO, M., SHAKYA, S. R., MILIAUSKAS, S., KUKSA, L., MANGA, S., ALEKSA, A., DENHOLM, J. T., KHADKA, H. B., SKRAHINA, A., DIKTANAS, S., FERRARESE, M., BRUCHFELD, J., KOLEVA, A., PIUBELLO, A., KOIRALA, G. S., UDWADIA, Z. F., PALMERO, D. J., MUNOZ-TORRICO, M., GC, R., GUALANO, G., GRECU, V. I., MOTTA, I., PAPAVALASILEIOU, A., LI, Y., HOEFSLOOT, W., KUNST, H., MAZZA-STALDER, J., PAYEN, M. C., AKKERMAN, O. W., BERNAL, E., MANFRIN, V., MATTEELLI, A., MUSTAFA HAMDAN, H., NIETO MARCOS, M., CADINANOS LOIDI, J., CEBRIAN GALLARDO, J. J., DUARTE, R., ESCOBAR SALINAS, N., GOMEZ ROSSO, R., LANIADO-LABORIN, R., MARTINEZ ROBLES, E., QUIROS FERNANDEZ, S., RENDON, A., SOLOVIC, I., TADOLINI, M., VIGGIANI, P., BELILOVSKI, E., BOEREE, M. J., CAI, Q., DAVIDAVICIENE, E., FORSMAN, L. D., DE LOS RIOS, J., DRAKSIENE, J., DUGA, A., ELAMIN, S. E., FILIPPOV, A., GARCIA, A., GAUDIESIUTE, I., GAVAZOVA, B., GAYOSO, R., GRUSLYS, V., JONSSON, J., KHIMOVA, E., MADONSELA, G., MAGIS-ESCURRA, C., MARCHESE, V., MATEI, M., MOSCHOS, C., NAKCERIENE, B., NICOD, L., PALMIERI, F., PONTARELLI, A., SMITE, A., SOULEYMANE, M. B., VESCOVO, M., ZABLOCKIS, R., ZHURKIN, D., ALFFENAAR, J. W., CAMINERO, J. A., CODECASA, L. R., GARCIA-GARCIA, J. M., ESPOSITO, S., SADERI, L., SPANEVELLO, A., VISCA, D., TIBERI, S., PONTALI, E.	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)

	CENTIS, R., D'AMBROSIO, L., VAN DEN BOOM, M., SOTGIU, G. & MIGLIORI, G. B. 2021. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. <i>Pulmonology</i> .	
26.	KRISNANDA, A. 2019. Delamanid containing regimen for treating multi drug resistant tuberculosis in 11 years old girl with turner's syndrome. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Conference</i> , 199.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
27.	LEE, H. H., JO, K. W., YIM, J. J., JEON, D., KANG, H. & SHIM, T. S. 2020. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis patients treated sequentially with bedaquiline and delamanid. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> , 98, 478-485.	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Intervention).
28.	MARETBAYEVA, S. M., RAKISHEVA, A. S., ADENOV, M. M., YERALIYEVA, L. T., ALGOZHIN, Y. Z., STAMBEKOVA, A. T., BERIKOVA, E. A., YEDILBAYEV, A., RICH, M. L., SEUNG, K. J. & ISSAYEVA, A. M. 2021. Culture conversion at six months in patients receiving bedaquiline- and delamanid-containing regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> .	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene und Jugendliche nicht getrennt).
29.	MIGLIORI, G. B., PONTALI, E., SOTGIU, G., CENTIS, R., D'AMBROSIO, L., TIBERI, S., TADOLINI, M. & ESPOSITO, S. 2017. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 18.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Keine Primärdaten/Review).
30.	MOHR, E., HUGHES, J., REUTER, A., TRIVINO DURAN, L., FERLAZZO, G., DANIELS, J., DE AZEVEDO, V., KOCK, Y., STEELE, S. J., SHROUFI, A., ADE, S., ALIKHANOVA, N., BENEDETTI, G., EDWARDS, J., COX, H., FURIN, J. & ISAAKIDIS, P. 2018. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa. <i>Eur Respir J</i> , 51.	<u>Ausschlussgrund:</u> A5b - Studientyp (Retrospektive Studie).
31.	MOK, J., KANG, H., KOH, W. J., JHUN, B. W., YIM, J. J., KWAK, N., LEE, T., KANG, B. & JEON, D. 2019. Final treatment outcomes of delamanid-containing regimens in patients with MDR-/XDR-TB in South Korea. <i>European Respiratory Journal</i> , 54.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Letter).

32.	NCT 2008. A Placebo-controlled, Phase 2 Trial to Evaluate OPC 67683 in Patients With Pulmonary Sputum Culture-positive, Multidrug-resistant Tuberculosis (TB). https://clinicaltrials.gov/show/NCT00685360 .	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)
33.	NCT 2015. Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02583048 .	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Fragestellung).
34.	NCT 2019. Efficacy and Tolerability of Bedaquiline, Delamanid, Levofloxacin, Linezolid, and Clofazimine for Treatment of Patients With MDR-TB. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03828201 .	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)
35.	OLAYANJU, O., ESMAIL, A., LIMBERIS, J. & DHEDA, K. 2020. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drug-resistant tuberculosis. <i>Eur Respir J</i> , 55.	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Intervention).
36.	PER 2012. A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF DELAMANID (OPC-67683) ADMINISTERED ORALLY AS 200 mg TOTAL DAILY DOSE FOR SIX MONTHS IN PATIENTS WITH PULMONARY SPUTUM CULTURE-POSITIVE, MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-120-11 .	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten)
37.	PONTALI, E., SOTGIU, G., TIBERI, S., TADOLINI, M., VISCA, D., D'AMBROSIO, L., CENTIS, R., SPANEVELLO, A. & MIGLIORI, G. B. 2018. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review. <i>Eur Respir J</i> , 52.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Letter).
38.	SOLODOVNIKOVA, V., KUMAR, A. M. V., HUREVICH, H., SEREDA, Y., AUCHYNKA, V., KATOVICH, D., KLIMUK, D., SKRAHIN, A., SETKINA, S., CHARNYSH, I., YEDILBAYEV, A. & SKRAHINA, A. 2021. Effectiveness and safety of delamanid- or bedaquiline-containing regimens among children and adolescents with multidrug resistant or extensively drug	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).

	resistant tuberculosis: A nationwide study from Belarus, 2015-19. <i>Monaldi Archives for Chest Disease</i> , 91.	
39.	TADOLINI, M., GARCIA-PRATS, A. J., D'AMBROSIO, L., HEWISON, C., CENTIS, R., SCHAAF, H. S., MARAIS, B. J., FERREIRA, H., CAMINERO, J. A., JONCKHEERE, S., SINHA, A., HERBOCZEK, K., KHAIDARKHANOVA, Z., HAYRAPETYAN, A., KHACHATRYAN, N., URTKMELIDZE, I., LORETI, C., ESPOSITO, S., MATTEELLI, A., FURIN, J., VARAINE, F. & MIGLIORI, G. B. 2016. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: Early experiences and challenges. <i>European Respiratory Journal</i> , 48, 938-943.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
40.	WELLS, C. D., GUPTA, R., HITTEL, N. & GEITER, L. J. 2015. Long-term mortality assessment of multidrug-resistant tuberculosis patients treated with delamanid. <i>The european respiratory journal</i> , 45, 1498-1501.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Letter).
41.	ZHANG, Q., LIU, Y., TANG, S., SHA, W. & XIAO, H. 2014. Clinical benefit of delamanid (OPC-67683) in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in China. <i>Respirology (carlton, vic.)</i> , Conference: 19th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Bali Indonesia. Conference Start: 20141113 Conference End: 20141116. Conference Publication: (var.pagings). 19, 54.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6 - Publikationstyp (Conference Abstract).

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registereintrag	Ausschlussgrund
1.	BEIJING CHEST HOSPITAL 2020. Safety and Effectiveness of Delamanid-containing Regimen for MDR-TB Patients in China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04421495 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine relevanten klinischen Daten).
2.	BEIJING CHILDREN'S HOSPITAL, SHANDONG UNIVERSITY, ROBERT DEBRÉ HOSPITAL & RENNES UNIVERSITY HOSPITAL 2018. Population Pharmacokinetics of Anti-tuberculosis Drugs in Children With Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625739 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten).
3.	BOSTON UNIVERSITY, NOVARTIS PHARMACEUTICALS, PFIZER, OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD., UNIVERSITY OF CALIFORNIA SAN FRANCISCO, WESTAT, NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY, INFECTIOUS DISEASES, UNIVERSITY OF COLORADO DENVER, HARVARD MEDICAL SCHOOL, NATIONAL LUNG HOSPITAL VIETNAM & DE LA SALLE HEALTH SCIENCES INSTITUTE PHILIPPINES 2021. Efficacy and Tolerability of Bedaquiline, Delamanid, Levofloxacin, Linezolid, and Clofazimine to Treat MDR-TB. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828201 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>

4.	BOSTON UNIVERSITY, WESTAT & UNIVERSITY OF FLORIDA 2017. Efficacy and Tolerability of Delamanid, Linezolid, Pyrazinamide and Levofloxacin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975570 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
5.	CTRI/2018/01/011298 2018. IMPAACT 2005, Safety and tolerability of delamanid in infants, children and adolescents with MDR TB. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
6.	CTRI/2019/01/017310 2019. Study on Tuberculosis resistant to treatment. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).
7.	CTRI/2019/07/020048 2019. Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients (PHOENIX MDR-TB). (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Indikation (Prävention).
8.	CTRI/2020/03/024046 2020. This is a study to compare the efficacy and safety of the drug Delamanid (DLM) versus Isoniazid (INH) for preventing Tuberculosis in Household contacts (HHCs) of adults with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). An HHC are persons who lives in the same house as the MDR-TB patient. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Indikation (Prävention).
9.	CTRI/2020/06/025618 2020. endTB-Q trials for Multidrug-Resistant TB with Fluoroquinolone Resistance. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Falsche Fragestellung.
10.	CTRI/2020/07/026414 2020. endTB trials for Multidrug-Resistant TB. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT)
11.	EUCTR2008-005107-26-LV 2009. A Phase 2, Multi-center, Uncontrolled, Open-label Trial to Evaluate Safety, tolerability, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 as 100 mg BID with optional titration to 200 mg BID for up to Six Months Exposure in Patients with Pulmonary Multi-drug Resistant Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT)
12.	EUCTR2009-014944-13-LV 2009. A Phase 2, Multi-center, Non-controlled, Open-label Dose Escalation Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Indikation).

	Efficacy of Orally Administered OPC-67683 Two Times Daily to Patients with Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis Refractory to Conventional Treatment. (Stand: 13.09.2021),	
13.	LEGOCHEM BIOSCIENCES INC, LUDWIG-MAXIMILIANS - UNIVERSITY OF MUNICH, RADBOUD UNIVERSITY & UNIVERSITY OF CALIFORNIA SAN FRANCISCO 2021. PanACEA DElpazolid Dose-finding and COMbination DEvelopment (DECODE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04550832 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
14.	MÉDECINS SANS FRONTIÈRES FRANCE, PARTNERS IN HEALTH, HARVARD MEDICAL SCHOOL EPICENTRE, INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE BELGIUM, SOCIOS EN SALUD PERU & INTERACTIVE RESEARCH DEVELOPMENT 2016. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754765 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
15.	MÉDECINS SANS FRONTIÈRES FRANCE, PARTNERS IN HEALTH, HARVARD MEDICAL SCHOOL EPICENTRE, INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE BELGIUM, SOCIOS EN SALUD PERU, INTERACTIVE RESEARCH DEVELOPMENT & UNIVERSITY OF SAN FRANCISCO 2020. Evaluating Newly Approved Drugs in Combination Regimens for Multidrug-Resistant TB With Fluoroquinolone Resistance (endTB-Q). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896685 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
16.	MICHAEL HOELSCHER, EUROPEAN DEVELOPING COUNTRIES CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP SEQUELLA INC., RADBOUD UNIVERSITY, UNIVERSITY OF CALIFORNIA SAN FRANCISCO, GERMAN FEDERAL MINISTRY OF EDUCATION & RESEARCH LUDWIG-MAXIMILIANS - UNIVERSITY OF MUNICH 2021. PanACEA Sutezolid Dose-finding and Combination	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>

	Evaluation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959566 . (Stand: 13.09.2021),	
17.	NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY, INFECTIOUS DISEASES, EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH, HUMAN DEVELOPMENT & OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2019. Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568383 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
18.	NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY INFECTIOUS DISEASES 2021. Linezolid Dosing Strategies in Drug-Resistant TB. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007821 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Linezolid).
19.	NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY INFECTIOUS DISEASES & EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH HUMAN DEVELOPMENT 2003. Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
20.	NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY INFECTIOUS DISEASES, INTERNATIONAL MATERNAL PEDIATRIC ADOLESCENT AIDS CLINICAL TRIALS NETWORK, EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH, HUMAN DEVELOPMENT, NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, GILEAD SCIENCES, VIIV HEALTHCARE, MERCK SHARP & DOHME CORP. 2021. Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs During Pregnancy and Postpartum. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518228 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Schwangere).

21.	NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY INFECTIOUS DISEASES & OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2018. Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Delamanid in Combination With Optimized Multidrug Background Regimen (OBR) for Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children With MDR-TB. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141060 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
22.	NCT00042289 2002a. Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Schwangere).
23.	NCT00042289 2002b. Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
24.	NCT00401271 2006. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of OPC-67683 in Patients With Pulmonary Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Dosisfindung).
25.	NCT01131351 2010. Safety and Pharmacokinetics (PK) in Multidrug-Resistant (MDR) Refractive Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT)
26.	NCT01856634 2013. Pharmacokinetic and Safety Trial to Determine the Appropriate Dose for Pediatric Patients With Multidrug Resistant Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
27.	NCT01859923 2013. A 6-Month Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic (PK) Trial of Delamanid in Pediatric Participants With Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
28.	NCT02619994 2015. Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).
29.	NCT02754765 2016. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT)

30.	NCT02975570 2016. Efficacy and Tolerability of Delamanid, Linezolid, Pyrazinamide and Levofloxacin. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinischen Daten verfügbar).
31.	NCT03141060 2017. Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Delamanid in Combination With Optimized Multidrug Background Regimen (OBR) for Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children With MDR-TB. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
32.	NCT03259269 2017. Expand New Drugs for TB [endTB]. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT)
33.	NCT03568383 2018. Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Indikation (Prävention).
34.	NCT03678688 2018. A Phase 1/2 Trial of Multiple Oral Doses of OPC-167832 for Uncomplicated Pulmonary Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Indikation (Kein MDR).
35.	NCT03828201 2019. Efficacy and Tolerability of Bedaquiline, Delamanid, Levofloxacin, Linezolid, and Clofazimine to Treat MDR-TB. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).
36.	NCT03896685 2019. Evaluating Newly Approved Drugs in Combination Regimens for Multidrug-Resistant TB With Fluoroquinolone Resistance (endTB-Q). (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Falsche Fragestellung.
37.	NCT03959566 2019a. PanACEA Sutezolid Dose-finding and Combination Evaluation. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
38.	NCT03959566 2019b. PanACEA Sutezolid Dose-finding and Combination Evaluation -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Indikation (Kein MDR).
39.	NCT04062201 2019. Building Evidence for Advancing New Treatment for Rifampicin Resistant Tuberculosis (RR-TB) Comparing a Short Course of Treatment (Containing Bedaquiline, Delamanid and Linezolid) With the Current South African Standard of Care. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).

40.	NCT04421495 2020. Safety and Effectiveness of Delamanid-containing Regimen for MDR-TB Patients in China. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT)
41.	NCT04550832 2020. PanACEA DElpazolid Dose-finding and COmbination DEvelopment (DECODE). (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).
42.	OTSUKA FRANKFURT RESEARCH INSTITUTE GMBH 2006. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of OPC-67683 in Patients With Pulmonary Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401271 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
43.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC Phase 2, Open-label, Multiple-dose Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Delamanid (OPC 67683) in Pediatric Multidrug-resistant Tuberculosis Patients on Therap. 2012-004620-38. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
44.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC A Phase 2, Multi-center, Uncontrolled, Open-label Trial to Evaluate Safety, tolerability, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 as 100 mg BID with optional titration to 200 mg BID for up t. 2008-005107-26. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT)
45.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC A Phase 2, Multi-center, Non-controlled, Open-label Dose Escalation Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 Two Times Daily to Pati. 2009-014944-13. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Indikation)
46.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC 2009. A Phase 2, Multi-center, Uncontrolled, Open-label Trial to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573350 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT)

47.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC 2012. Phase 1, Open-label, Multiple-dose, and Age De-escalation Trial to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Delamanid (OPC 67683) in Pediatric Multidrug-resistant Tuberculosis Pat. 2012-004473-25. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
48.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2010. Safety and Pharmacokinetics (PK) in Multidrug-Resistant (MDR) Refractive Tuberculosis -. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131351 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
49.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2013a. A 6-Month Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic (PK) Trial of Delamanid in Pediatric Participants With Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859923 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
50.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2013b. Pharmacokinetic and Safety Trial to Determine the Appropriate Dose for Pediatric Patients With Multidrug Resistant Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856634 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
51.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. & BILL MELINDA GATES FOUNDATION 2018. A Phase 1/2 Trial of Multiple Oral Doses of OPC-167832 for Uncomplicated Pulmonary Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678688 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
52.	PACTR201908619497716 2019a. BEAT Tuberculosis (Building Evidence for Advancing New Treatment for Tuberculosis). (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).

53.	PACTR201908619497716 2019b. BEAT Tuberculosis (Building Evidence for Advancing New Treatment for Tuberculosis) -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
54.	PACTR202007578774941 2020a. Relative Bioavailability of Delamanid 25mg, 50mg and 100mg, Administered to Healthy Adults under Fed Conditions Dispersed in Water Compared to Tablet Form. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Gesunde).
55.	PACTR202007578774941 2020b. Relative Bioavailability of Delamanid 25mg, 50mg and 100mg, Administered to Healthy Adults under Fed Conditions Dispersed in Water Compared to Tablet Form -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
56.	PARTNERS IN HEALTH, MÉDECINS SANS FRONTIÈRES FRANCE & INTERACTIVE RESEARCH DEVELOPMENT HARVARD MEDICAL SCHOOL EPICENTRE 2016. Expand New Drugs for TB endTB. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259269 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
57.	PER-016-16 2016a. BEDAQUILINE AND DELAMANID FOR MDR-TB TREATMENT. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Falsche Fragestellung).
58.	PER-016-16 2016b. BEDAQUILINE AND DELAMANID FOR MDR-TB TREATMENT -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
59.	PER-020-20 2020a. EVALUATING NEWLY APPROVED DRUGS IN COMBINATION REGIMENS FOR MULTIDRUG-RESISTANT TB WITH FLUOROQUINOLONE RESISTANCE (Q). (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
60.	PER-020-20 2020b. EVALUATING NEWLY APPROVED DRUGS IN COMBINATION REGIMENS FOR MULTIDRUG-RESISTANT TB WITH FLUOROQUINOLONE RESISTANCE (Q) -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Falsche Fragestellung.

61.	PER-028-10 2010a. NOT AVAILABLE. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT)
62.	PER-028-10 2010a. NOT AVAILABLE. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
63.	PER-120-11 2012b. A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF DELAMANID (OPC-67683) ADMINISTERED ORALLY AS 200 mg TOTAL DAILY DOSE FOR SIX MONTHS IN PATIENTS WITH PULMONARY SPUTUM CULTURE-POSITIVE, MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
64.	PER-141-08 2009b. A Placebo-controlled, Phase 2 Trial to Evaluate OPC 67683 in Patients With Pulmonary Sputum Culture-positive, Multidrug-resistant Tuberculosis (TB) -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT)
65.	SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL, ASAN MEDICAL CENTER, DANKOOK UNIVERSITY, INTERNATIONAL TUBERCULOSIS RESEARCH CENTER, PUSAN NATIONAL UNIVERSITY YANGSAN HOSPITAL, PUSAN NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL, SAMSUNG MEDICAL CENTER, SEVERANCE HOSPITAL, SMG-SNU BORAMAE MEDICAL CENTER, INCHEON ST.MARY'S HOSPITAL, ULSAN UNIVERSITY HOSPITAL, KOREAN INSTITUTE OF TUBERCULOSIS, NATIONAL MEDICAL CENTER SEOUL, KOREAN CENTER FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION KOREA UNIVERSITY 2016. Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619994 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
66.	UNIVERSITY OF CAPE TOWN, PARTNERS IN HEALTH, EPICENTRE, MEDECINS SANS FRONTIERES NETHERLANDS, INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE BELGIUM & INTERACTIVE RESEARCH DEVELOPMENT 2020. Pharmacometrics to Advance Novel Regimens for Drug-resistant	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten).

	Tuberculosis-PandTB Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827811 . (Stand: 13.09.2021),	
67.	WITS HEALTH CONSORTIUM LTD, REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA, UNIVERSITY OF CAPE TOWN & PERINATAL HIV RESEARCH UNIT OF THE UNIVERSITY OF THE WITSWATERSRAND 2019. Building Evidence for Advancing New Treatment for Rifampicin Resistant Tuberculosis (RR-TB) Comparing a Short Course of Treatment (Containing Bedaquiline, Delamanid and Linezolid) With the Current South African Standard of Care. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062201 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Registereintrag	Ausschlussgrund
1.	BEIJING CHEST HOSPITAL 2020. Safety and Effectiveness of Delamanid-containing Regimen for MDR-TB Patients in China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04421495 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine relevanten klinischen Daten).
2.	BEIJING CHILDREN'S HOSPITAL, SHANDONG UNIVERSITY, ROBERT DEBRÉ HOSPITAL & RENNES UNIVERSITY HOSPITAL 2018. Population Pharmacokinetics of Anti-tuberculosis Drugs in Children	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine

	With Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625739 . (Stand: 13.09.2021),	klinisch relevanten Daten).
3.	BOSTON UNIVERSITY, NOVARTIS PHARMACEUTICALS, PFIZER, OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD., UNIVERSITY OF CALIFORNIA SAN FRANCISCO, WESTAT, NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY, INFECTIOUS DISEASES, UNIVERSITY OF COLORADO DENVER, HARVARD MEDICAL SCHOOL, NATIONAL LUNG HOSPITAL VIETNAM & DE LA SALLE HEALTH SCIENCES INSTITUTE PHILIPPINES 2021. Efficacy and Tolerability of Bedaquiline, Delamanid, Levofloxacin, Linezolid, and Clofazimine to Treat MDR-TB. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828201 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
4.	BOSTON UNIVERSITY, WESTAT & UNIVERSITY OF FLORIDA 2017. Efficacy and Tolerability of Delamanid, Linezolid, Pyrazinamide and Levofloxacin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975570 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
5.	CTRI/2018/01/011298 2018. IMPAACT 2005, Safety and tolerability of delamanid in infants, children and adolescents with MDR TB. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
6.	CTRI/2019/01/017310 2019. Study on Tuberculosis resistant to treatment. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).
7.	CTRI/2019/07/020048 2019. Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients (PHOENIX MDR-TB). (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Indikation (Prävention).
8.	CTRI/2020/03/024046 2020. This is a study to compare the efficacy and safety of the drug Delamanid (DLM) versus Isoniazid (INH) for preventing Tuberculosis in Household contacts (HHCs) of adults with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). An HHC are persons	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Indikation (Prävention).

	who lives in the same house as the MDR-TB patient. (Stand: 13.09.2021),	
9.	CTRI/2020/06/025618 2020. endTB-Q trials for Multidrug-Resistant TB with Fluoroquinolone Resistance. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Falsche Fragestellung.
10.	EUCTR2009-014944-13-LV 2009. A Phase 2, Multi-center, Non-controlled, Open-label Dose Escalation Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 Two Times Daily to Patients with Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis Refractory to Conventional Treatment. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Indikation).
11.	LEGOCHEM BIOSCIENCES INC, LUDWIG-MAXIMILIANS - UNIVERSITY OF MUNICH, RADBOUD UNIVERSITY & UNIVERSITY OF CALIFORNIA SAN FRANCISCO 2021. PanACEA DElpazolid Dose-finding and COMbination DEvelopment (DECODE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04550832 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
12.	MÉDECINS SANS FRONTIÈRES FRANCE, PARTNERS IN HEALTH, HARVARD MEDICAL SCHOOL EPICENTRE, INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE BELGIUM, SOCIOS EN SALUD PERU, INTERACTIVE RESEARCH DEVELOPMENT & UNIVERSITY OF SAN FRANCISCO 2020. Evaluating Newly Approved Drugs in Combination Regimens for Multidrug-Resistant TB With Fluoroquinolone Resistance (endTB-Q). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896685 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
13.	MICHAEL HOELSCHER, EUROPEAN DEVELOPING COUNTRIES CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP SEQUELLA INC., RADBOUD UNIVERSITY, UNIVERSITY OF CALIFORNIA SAN FRANCISCO, GERMAN FEDERAL MINISTRY OF EDUCATION & RESEARCH LUDWIG-MAXIMILIANS - UNIVERSITY OF MUNICH 2021. PanACEA Sutezolid Dose-finding and Combination Evaluation.	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959566 . (Stand: 13.09.2021),	
14.	NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY, INFECTIOUS DISEASES, EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH, HUMAN DEVELOPMENT & OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2019. Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568383 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
15.	NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY INFECTIOUS DISEASES 2021. Linezolid Dosing Strategies in Drug-Resistant TB. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007821 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Linezolid).
16.	NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY INFECTIOUS DISEASES & EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH HUMAN DEVELOPMENT 2003. Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
17.	NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY INFECTIOUS DISEASES, INTERNATIONAL MATERNAL PEDIATRIC ADOLESCENT AIDS CLINICAL TRIALS NETWORK, EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH, HUMAN DEVELOPMENT, NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, GILEAD SCIENCES, VIIV HEALTHCARE, MERCK SHARP & DOHME CORP. 2021. Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs During Pregnancy and Postpartum. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518228 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Schwangere).

18.	NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY INFECTIOUS DISEASES & OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2018. Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Delamanid in Combination With Optimized Multidrug Background Regimen (OBR) for Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children With MDR-TB. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141060 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
19.	NCT00042289 2002a. Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Schwangere).
20.	NCT00042289 2002b. Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
21.	NCT00401271 2006. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of OPC-67683 in Patients With Pulmonary Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Indikation (Dosisfindung).
22.	NCT01131351 2010. Safety and Pharmacokinetics (PK) in Multidrug-Resistant (MDR) Refractive Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 Falsche Indikation: Therapierefraktäre Tuberkulose
23.	NCT01856634 2013. Pharmacokinetic and Safety Trial to Determine the Appropriate Dose for Pediatric Patients With Multidrug Resistant Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
24.	NCT01859923 2013. A 6-Month Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic (PK) Trial of Delamanid in Pediatric Participants With Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
25.	NCT02619994 2015. Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).

26.	NCT02975570 2016. Efficacy and Tolerability of Delamanid, Linezolid, Pyrazinamide and Levofloxacin. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinischen Daten verfügbar).
27.	NCT03141060 2017. Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Delamanid in Combination With Optimized Multidrug Background Regimen (OBR) for Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children With MDR-TB. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
28.	NCT03568383 2018. Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Indikation (Prävention).
29.	NCT03678688 2018. A Phase 1/2 Trial of Multiple Oral Doses of OPC-167832 for Uncomplicated Pulmonary Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Indikation (Kein MDR).
30.	NCT03828201 2019. Efficacy and Tolerability of Bedaquiline, Delamanid, Levofloxacin, Linezolid, and Clofazimine to Treat MDR-TB. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).
31.	NCT03896685 2019. Evaluating Newly Approved Drugs in Combination Regimens for Multidrug-Resistant TB With Fluoroquinolone Resistance (endTB-Q). (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Falsche Fragestellung.
32.	NCT03959566 2019a. PanACEA Sutezolid Dose-finding and Combination Evaluation. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
33.	NCT03959566 2019b. PanACEA Sutezolid Dose-finding and Combination Evaluation -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Indikation (Kein MDR).
34.	NCT04062201 2019. Building Evidence for Advancing New Treatment for Rifampicin Resistant Tuberculosis (RR-TB) Comparing a Short Course of Treatment (Containing Bedaquiline, Delamanid and Linezolid) With the Current South African Standard of Care. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).

35.	NCT04421495 2020. Safety and Effectiveness of Delamanid-containing Regimen for MDR-TB Patients in China. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
36.	NCT04550832 2020. PanACEA DElpazolid Dose-finding and COMbination DEvelopment (DECODE). (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).
37.	OTSUKA FRANKFURT RESEARCH INSTITUTE GMBH 2006. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of OPC-67683 in Patients With Pulmonary Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401271 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
38.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC A Phase 2, Multi-center, Non-controlled, Open-label Dose Escalation Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 Two Times Daily to Pati. 2009-014944-13. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Indikation).
39.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC Phase 2, Open-label, Multiple-dose Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Delamanid (OPC 67683) in Pediatric Multidrug-resistant Tuberculosis Patients on Therap. 2012-004620-38. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
40.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC 2012. Phase 1, Open-label, Multiple-dose, and Age De-escalation Trial to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Delamanid (OPC 67683) in Pediatric Multidrug-resistant Tuberculosis Pat. 2012-004473-25. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Kinder).
41.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2010. Safety and Pharmacokinetics (PK) in Multidrug-Resistant (MDR) Refractive Tuberculosis -. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131351 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>

42.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2013a. A 6-Month Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic (PK) Trial of Delamanid in Pediatric Participants With Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859923 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
43.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2013b. Pharmacokinetic and Safety Trial to Determine the Appropriate Dose for Pediatric Patients With Multidrug Resistant Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856634 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
44.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. & BILL MELINDA GATES FOUNDATION 2018. A Phase 1/2 Trial of Multiple Oral Doses of OPC-167832 for Uncomplicated Pulmonary Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678688 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
45.	PACTR201908619497716 2019a. BEAT Tuberculosis (Building Evidence for Advancing New Treatment for Tuberculosis). (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).
46.	PACTR201908619497716 2019b. BEAT Tuberculosis (Building Evidence for Advancing New Treatment for Tuberculosis) -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
47.	PACTR202007578774941 2020a. Relative Bioavailability of Delamanid 25mg, 50mg and 100mg, Administered to Healthy Adults under Fed Conditions Dispersed in Water Compared to Tablet Form. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Gesunde).
48.	PACTR202007578774941 2020b. Relative Bioavailability of Delamanid 25mg, 50mg and 100mg, Administered to Healthy Adults under Fed Conditions Dispersed in Water Compared to Tablet Form -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>

49.	PER-016-16 2016a. BEDAQUILINE AND DELAMANID FOR MDR-TB TREATMENT. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Falsche Fragestellung).
50.	PER-016-16 2016b. BEDAQUILINE AND DELAMANID FOR MDR-TB TREATMENT -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
51.	PER-020-20 2020a. EVALUATING NEWLY APPROVED DRUGS IN COMBINATION REGIMENS FOR MULTIDRUG-RESISTANT TB WITH FLUOROQUINOLONE RESISTANCE (Q). (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
52.	PER-020-20 2020b. EVALUATING NEWLY APPROVED DRUGS IN COMBINATION REGIMENS FOR MULTIDRUG-RESISTANT TB WITH FLUOROQUINOLONE RESISTANCE (Q) -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Falsche Fragestellung.
53.	PER-028-10 2010a. NOT AVAILABLE. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
54.	PER-120-11 2012b. A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF DELAMANID (OPC-67683) ADMINISTERED ORALLY AS 200 mg TOTAL DAILY DOSE FOR SIX MONTHS IN PATIENTS WITH PULMONARY SPUTUM CULTURE-POSITIVE, MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
55.	PER-141-08 2009b. A Placebo-controlled, Phase 2 Trial to Evaluate OPC 67683 in Patients With Pulmonary Sputum Culture-positive, Multidrug-resistant Tuberculosis (TB) -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>
56.	SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL, ASAN MEDICAL CENTER, DANKOOK UNIVERSITY, INTERNATIONAL TUBERCULOSIS RESEARCH CENTER, PUSAN NATIONAL UNIVERSITY YANGSAN HOSPITAL, PUSAN NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL, SAMSUNG MEDICAL CENTER, SEVERANCE HOSPITAL,	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>

	SMG-SNU BORAMAE MEDICAL CENTER, INCHEON ST.MARY'S HOSPITAL, ULSAN UNIVERSITY HOSPITAL, KOREAN INSTITUTE OF TUBERCULOSIS, NATIONAL MEDICAL CENTER SEOUL, KOREAN CENTER FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION KOREA UNIVERSITY 2016. Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619994 . (Stand: 13.09.2021),	
57.	UNIVERSITY OF CAPE TOWN, PARTNERS IN HEALTH, EPICENTRE, MEDECINS SANS FRONTIERES NETHERLANDS, INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE BELGIUM & INTERACTIVE RESEARCH DEVELOPMENT 2020. Pharmacometrics to Advance Novel Regimens for Drug-resistant Tuberculosis-PandrTB Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827811 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten).
58.	WITS HEALTH CONSORTIUM LTD, REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA, UNIVERSITY OF CAPE TOWN & PERINATAL HIV RESEARCH UNIT OF THE UNIVERSITY OF THE WITSWATERSRAND 2019. Building Evidence for Advancing New Treatment for Rifampicin Resistant Tuberculosis (RR-TB) Comparing a Short Course of Treatment (Containing Bedaquiline, Delamanid and Linezolid) With the Current South African Standard of Care. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062201 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>Dublette.</u>

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 242-07-204

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zur Bewertung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik (PK) von 2 Dosen Delamanid (100 mg 2x täglich und 200 mg 2 x täglich), oral verabreicht über 56 aufeinanderfolgende Tage in Kombination mit OBR (optimized background treatment regimen), im Vergleich zu Placebo in Kombination mit OBR, bei Patienten mit pulmonaler, Sputum-Kultur-positiver MDR-TB (multidrug-resistent tuberculosis). Diese Studie untersuchte insbesondere den Behandlungseffekt von Delamanid auf die Konversion von Sputum-Mykobakterienkulturen (d. h. SCC = sputum culture conversion) und lieferte zusätzliche Daten, die bei der Bestimmung der optimalen Dosis und des Dosierungsschemas von Delamanid helfen sollten, indem sie die sekundären Wirksamkeitsendpunkte, die PK/Pharmakodynamik (PD)-Beziehungen für die Sicherheit und das Sicherheitsprofil für beide Dosisstufen bewertete.
Methoden		
3	Studiendesign	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, stratifizierte, Placebo kontrollierte klinische Phase-II-Parallelgruppen-Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Patienten wurden in eine der folgenden 3 Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 randomisiert:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Delamanid 100 mg BID + OBR, - Delamanid 200 mg BID + OBR, oder - Placebo + OBR.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment Nummer 4 (27.08.2008):</p> <p>Geänderte Ein- und Ausschlusskriterien auf der Grundlage der Erfahrungen aus den ersten Phasen der Studieneinschreibung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Einschlusskriteriums Nr. 4, um zusätzlich zu den direkten Schnelltests an Sputumabstrichen die Durchführung von Rifampicin-Schnelltests direkt an MTB-positiven Kulturen zu ermöglichen, um die jüngste MDR-TB-Anamnese eines bestimmten Patienten zu bestätigen. - Hinsichtlich des Ausschlusskriteriums Nr. 4, dem Kriterium für die Beurteilung der Eignung der Patienten für die Studie im Hinblick auf das Screening-EKG und die Dauer des QT-Intervalls, sollten die Ergebnisse der Anwendung von QTcB auf das Screening-EKG gesammelt und verfolgt, aber nicht für das Screening der Eignung verwendet werden. <p>Wie aus der Literatur hervorgeht, überschätzt QTcB die QTc-Dauer und die Verlängerung, insbesondere bei normaler Herzfrequenz oder Tachykardie. Die QTcF wurde zur Beurteilung der Eignung der Patienten mit dem Screening-EKG verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geändertes Ausschlusskriterium Nummer 7, um die Aufnahme von Patienten mit einem Karnofsky-Score von $\geq 50\%$ zu erlauben. - Änderung des Ausschlusskriteriums Nr. 13, um die Urinuntersuchung auf "trizyklische Antidepressiva" als Element für die Urinuntersuchung zu streichen; die Erhebung der Krankengeschichte und die Überprüfung der gleichzeitig

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingenenommenen Medikamente reichten aus, um auszuschließen, dass ein bestimmter Patient innerhalb von 14 Tagen vor der Verabreichung des Studienmedikaments diese Medikamentenklasse eingenommen hat.</p> <p>Amendment Nummer 5 (04.03.2009):</p> <p>Modifizierte Einschluss- und Ausschlusskriterien basierend auf den bisherigen Erfahrungen mit der Studienrekrutierung und gemäß den Empfehlungen von externen Fachkardiologen mit spezieller Erfahrung im EKG-Screening und in der Sicherheitsüberwachung für die Entwicklung neuer nicht-kardialer Medikamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modifizierung des Einschlusskriteriums Nr. 4 zur Klarstellung des 60-Tage-Zeitintervalls für das mikrobiologische Laboreergebnis, das den MDR-TB-Kultur-positiven Status (oder den AFB (acid fast bacilli) - positiven Status mit positivem Schnelltest auf Rifampicin-Resistenz) bestätigt. - Modifizierung des Ausschlusskriteriums Nummer 4, indem die Obergrenzen für die Screening-QTc (corrected QT interval)-Dauer auf 450 msec für Männer und 470 msec für Frauen geändert wurden. - Basierend auf der dringenden Empfehlung des DSMB (Data and Safety Monitoring Board) wurde die ursprünglich geplante Zwischenanalyse, die nach Abschluss der ersten 100 Patienten stattfinden sollte, gestrichen, um vor der Induktion möglicher Verzerrungen in der Studie zu schützen. - Erhöhung des Screening-Zeitraums von 9 Tagen auf 12 Tage, um logistischen Schwierigkeiten beim Ausfüllen der umfassenden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screening-Periode-Bewertungen Rechnung zu tragen.</p> <p>- Die erwartete Dauer der Studie wurde von 50 Wochen auf 84 Wochen erhöht basierend auf der aktuellen Rekrutierungskurve.</p>
4	Probanden / Patienten	<p>Patienten zwischen 18 und 64 Jahren (einschließlich), mit Sputum-Kultur-positiver pulmonaler MDR-TB oder mit positivem Sputum-Abstrich auf säurefeste Bazillen (AFB) und positivem Schnelltest auf Rifampicin-Resistenz</p>
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die in der Lage sind, eine schriftliche, informierte Einwilligung vor allen studienbezogenen Verfahren zu erteilen. 2. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von 18 bis einschließlich 64 Jahren. 3. Patienten mit entweder einer Mykobakterienkultur des Sputums, die positiv für das Wachstum von MTB ist, oder einem Sputumabstrich, der positiv für AFB ist, innerhalb von 60 Tagen ab dem Zeitpunkt der Sputumsammlung für die jeweilige Kultur oder den Abstrich bis zum voraussichtlichen Datum der Aufnahme (definiert als das Datum, an dem die Einverständniserklärung unterzeichnet wurde und das Screening begann). 4. Patienten mit TB, verursacht durch Isolate des MTB-Komplexes, die sich als resistent gegen eine Behandlung mit Isoniazid und Rifampicin erwiesen haben, oder mit positivem Schnelltest auf Rifampicin-Resistenz auf direktem Sputum, das positiv auf AFB war oder auf Kultur, die positiv auf Wachstum von MTB war, innerhalb von 60 Tagen vor dem erwarteten Datum der Aufnahme, durchgeführt an Sputumproben, wie oben in Kriterium Nummer 3 beschrieben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Patienten mit Befunden auf dem Röntgenbild des Brustkorbs, die mit TB vereinbar sind.</p> <p>6. Patienten, die in der Lage sind, Sputum für eine Mykobakterienkultur zu produzieren.</p> <p>7. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Urin-Schwangerschaftstest haben und sich verpflichten, während der gesamten Studienteilnahme und für 22 Wochen nach der letzten Dosis (um die Dauer des Eisprungs abzudecken) eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden (z. B. 2 der folgenden Maßnahmen: Tubenligatur, Vaginaldiaphragma, Intrauterinpessar, orale Kontrazeptiva, Verhütungsimplantat, kombiniertes hormonelles Pflaster, kombiniertes injizierbares Kontrazeptivum oder Depot-Medroxyprogesteronacetat).</p> <p>8. Männliche Patienten mussten sich verpflichten, während der gesamten Studienteilnahme und für 30 Wochen nach der letzten Dosis (zur Abdeckung der Dauer der Spermatogenese) eine adäquate Verhütungsmethode (Doppelbarriere) anzuwenden.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Patienten mit einer Allergie in der Vorgeschichte gegen Nitroimidazole oder Nitroimidazolderivate zu irgendeinem Zeitpunkt.</p> <p>2. Patienten, die eines der in Abschnitt 5.4.7 des Studienprotokolls genannten Medikamente eingenommen haben, einschließlich: Einnahme von Amiodaron zu irgendeinem Zeitpunkt in den letzten 12 Monaten, Einnahme anderer Antiarrhythmika in den letzten 30 Tagen und Einnahme bestimmter anderer Medikamente, einschließlich bestimmter Antidepressiva, Antihistaminika und Makrolide in den letzten 30 Tagen. Antidepressiva, Antihistaminika und Makrolide, in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den vorangegangenen 14 Tagen vor Studienbeginn.</p> <p>3. Patienten mit aktuellen schwerwiegenden Begleiterkrankungen oder Nierenfunktionsstörungen, gekennzeichnet durch Serumkreatininwerte $\geq 265 \mu\text{mol/L}$ oder Leberfunktionsstörungen, gekennzeichnet durch ALT- und/oder AST-Werte, die das Dreifache der oberen Grenze des Laborreferenzbereichs betragen.</p> <p>4. Patienten mit aktuellen klinisch relevanten Veränderungen im Screening-EKG wie einem atrioventrikulären Block, einer Verlängerung des QRS-Komplexes über 120 msec (sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten) oder eines QTcF-Intervalls über 450 msec bei männlichen Patienten und 470 msec bei weiblichen Patienten.</p> <p>5. Patienten mit aktuellen klinisch relevanten kardiovaskulären Störungen wie Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck, Arrhythmie, Tachyarrhythmie oder früherem Myokardinfarkt.</p> <p>6. Bei Patienten mit HIV-Infektion, CD4-Zellzahl $< 350/\text{mm}^3$ oder unter Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten gegen HIV-Infektion.</p> <p>7. Patienten mit einem Karnofsky-Score $< 50 \%$.</p> <p>8. Patienten mit Krankheiten oder Zuständen, bei denen die Anwendung von Nitro-Midazolen oder Nitroimidazol-Derivaten kontraindiziert ist.</p> <p>9. Patienten mit Anzeichen klinisch signifikanter metabolischer, gastrointestinaler, neurologischer, psychiatrischer oder endokriner Erkrankungen, Malignität oder anderer Anomalien (außer der untersuchten Indikation).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Patienten mit bekanntem oder vermutetem Alkoholmissbrauch, d. h. einem Missbrauch, der nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit oder Kooperation des Patienten gefährdet.</p> <p>11. Patienten, die innerhalb eines Monats vor dem Screening (Tage -12 bis -3) das Studienmedikament erhalten haben.</p> <p>12. War innerhalb des in der Einverständniserklärung beschriebenen Zeitrahmens schwanger, stillte oder plante, ein Kind zu empfangen oder zu zeugen.</p> <p>13. Kürzliche Einnahme von Methadon, Benzodiazepinen, Kokain, Amphetamin/Methamphetamin, Tetrahydrocannabinol, Barbituraten und Opiaten, wie in einem Urin-Drogenscreening festgestellt, es sei denn, es wurde nachgewiesen, dass das positive Drogenscreening das Ergebnis von zugelassenen Medikamenten oder Produkten ist, die von einem Arzt für eine nicht-abususbezogene Indikation verschrieben wurden.</p> <p>14. Jede Erkrankung, die den Patienten nach dem Urteil des Prüfers zu einem ungeeigneten Kandidaten für die klinische Prüfung gemacht hat oder den Patienten daran gehindert haben könnte, zuverlässig am gesamten Verlauf der klinischen Prüfung teilzunehmen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde weltweit in 9 Ländern an insgesamt 17 Standorten durchgeführt, die für die Behandlung von MDR-TB qualifiziert sind: Philippinen, Lettland, Estland, Südkorea, Peru, China, Japan, USA und Ägypten.</p> <p>Alle Aspekte der Studie wurden vom Sponsor verwaltet.</p> <p>Auftragsforschungsunternehmen (CROs), zentrales klinisches Labor, bioanalytische, mikrobiologische Berater, EKG, Interactive Web Response System (IWRS), elektronisches Datenerfassungssystem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(EDC), Versorgung mit dem Studienmedikament und das Data and Safety Monitoring Board (DSMB) wurden in Anspruch genommen.
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Alle Patienten, die das Screening abgeschlossen hatten, wurden hospitalisiert und randomisiert, um entweder Delamanid 100 mg BID + OBR, Delamanid 200 mg BID + OBR oder Placebo + OBR für 56 aufeinanderfolgende Tage zu erhalten.</p> <p>In allen 3 Behandlungsgruppen wurden die Delamanid- und die entsprechenden Placebo-Tabletten BID im Rahmen der Nahrungsaufnahme morgens und abends innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer Mahlzeit verabreicht. Jede Dosis sollte mit ca. 240 ml Wasser eingenommen werden. Die Startzeit jeder Mahlzeit und der Zeitpunkt der Dosierung nach der Mahlzeit waren zu dokumentieren.</p> <p>Die Patienten in der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe sollten zwei 50 mg Delamanid-Tabletten mit zwei passenden Placebo-Tabletten erhalten, die morgens und abends verabreicht wurden, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Die Patienten in der Gruppe Delamanid 200 mg BID + OBR sollten vier 50 mg Delamanid-Tabletten erhalten, die morgens und abends verabreicht wurden. Die Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe sollten 4 Placebo-Tabletten erhalten, die zu den 50 mg-Tabletten von Delamanid passen, die morgens und abends verabreicht wurden.</p> <p>Frühstück und Abendmahlzeiten sollten aus mindestens 550 Kalorien bestehen, wobei mindestens 25 % aus Fett stammen sollten, und sollten innerhalb von 20 Minuten eingenommen werden.</p> <p>Die Medikamente für die OBR zur Behandlung von MDR-TB für jeden Studienpatienten wurden über die an einem bestimmten Standort</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verfügbaren Standardmechanismen beschafft, die üblicherweise für die Beschaffung von OBR-Medikamenten zur Behandlung von MDR-TB-Patienten verwendet wurden. Gemäß den Richtlinien umfasste OBR im Allgemeinen Folgendes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Alle verbleibenden Anti-TB-Medikamente der ersten Wahl, für die die Isolate des Patienten empfindlich sind - Pyrazinamid, Ethambutol 2) Ein Anti-TB-Medikament, das per Injektion verabreicht wird; bevorzugte Reihenfolge der Auswahl → Streptomycin > Amikacin = Kanamycin > Capreomycin 3) Fluorchinolon-Klasse; bevorzugte Reihenfolge der Auswahl → Gatifloxacin oder Levofloxacin > Ofloxacin (Gatifloxacin sollte aufgrund der seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkung einer Dysglykämie mit Vorsicht verwendet werden; Ciprofloxacin wird nicht zur Verwendung empfohlen; obwohl Moxifloxacin als eine der Optionen empfohlen wird, die aus dieser Klasse verwendet werden können, wurde es in dieser Studie aufgrund seines Potenzials, eine QT/QTc-Verlängerung zu verursachen, ausgeschlossen). Andere Medikamente schlossen ein: 4) Ethionamid oder Prothionamid 5) Zykloserin 6) Paraaminosalicylsäure
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten, die bis zum Tag 57 der Behandlung mit dem Studienmedikament unter Verwendung des MGIT-Systems eine SCC erreichten, und zwar bei Patienten mit einer Sputumkultur, die zu Beginn der Behandlung positiv auf MTB war und als MDR-TB identifiziert wurde (modifizierte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Intent-to-treat [MITT]-Population). Die Konversion der Sputumkultur wurde definiert als der Zeitpunkt der Entnahme der ersten Sputumprobe mit negativer Mykobakterienkultur für das Wachstum von MTB, gefolgt von mindestens einer weiteren Sputumprobe mit negativer Mykobakterienkultur für das Wachstum mindestens 27 Tage nach der ersten negativen Probe und nicht gefolgt von einer Sputumprobe mit positiver Mykobakterienkultur für das Wachstum von MTB zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Rests der 84-tägigen Studie.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>1) Anteil der Patienten mit einer positiven Kultur auf festen Nährmedien zu Beginn (Tag -1 oder Tag 1), die einen SCC auf festen Nährmedien erreichen. Ein Patient, der einen SCC unter Verwendung fester Nährmedien erreichte, war definiert als ein Patient mit einer Sputumkultur, die an Tag 57 negativ für MTB-Wachstum war und (a) zu keinem Zeitpunkt danach eine positive Kultur aufwies und (b) durch mindestens eine weitere negative Sputumkultur an Tag 84 bestätigt wurde.</p> <p>2) Veränderung der Zeit bis zur Kulturpositivität unter Verwendung des MGIT-Systems gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p>3) Fläche unter der Kurve der Veränderung der Zeit bis zur Kulturpositivität unter Verwendung des MGIT-Systems gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p>4) Anteil der Patienten mit wachstumsnegativen Sputum-Mykobakterienkulturen an Tag 57 unter Verwendung des MGIT-Systems, ohne Berücksichtigung der nachfolgenden Kultureregebnisse.</p> <p>5) Anteil der Patienten mit wachstumsnegativer Sputum-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mykobakterienkultur an Tag 57 unter Verwendung des MGIT-Systems, die mit einer weiteren wachstumsnegativen Kultur an Tag 84 unter Verwendung des MGIT-Systems bestätigt wurde, ohne Berücksichtigung von Zwischenkulturergebnissen.</p> <p>6) Anteil der Patienten mit wachstumsnegativer Sputum-Mykobakterien-Kultur an Tag 57 unter Verwendung von festen Nährmedien, ohne Berücksichtigung der nachfolgenden Kulturergebnisse.</p> <p>7) Anteil der Patienten mit wachstumsnegativer Sputum-Mykobakterienkultur an Tag 57 unter Verwendung fester Nährmedien, bestätigt durch eine weitere wachstumsnegative Kultur an Tag 84 unter Verwendung fester Nährmedien, ohne Berücksichtigung von Zwischenkulturergebnissen.</p> <p>8) Dosis-Ansprechverhalten in Bezug auf den Anteil der Patienten, die eine SCC unter Verwendung des MGIT-Systems erreichen.</p> <p>9) Zeit bis zur ersten SCC von der Baseline (unter Verwendung des MGIT-Systems). Die anfängliche SCC wurde definiert als der Zeitpunkt der Entnahme der ersten Sputumprobe mit negativer Mykobakterienkultur für das Wachstum von MTB unter Verwendung des MGIT-Systems, gefolgt von mindestens einer weiteren MGIT-negativen Sputumprobe mindestens 27 Tage nach der ersten negativen Probe, und keine Sputum-Proben, die MGIT-positiv für Wachstum zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen den negativen MGIT-Sputum-Proben waren.</p> <p>10) Zeit bis zur ersten SCC (unter Verwendung von festen Nährmedien). Initiale SCC trat auf zum Zeitpunkt der Entnahme der ersten Sputum-Probe mit negativer Mykobakterien-Kultur auf MTB-Wachstum unter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verwendung fester Nährmedien, gefolgt von mindestens einer weiteren negativen Sputumprobe (mit festen Nährmedien) mindestens 27 Tage nach der ersten negativen Probe und keine Sputum-Proben mit positivem Wachstum auf festen Nährmedien zwischen den negativen Sputumproben mit festen Nährmedien.</p> <p>11) Zeit bis zur endgültigen SCC (anhaltende SCC, die an Tag 57 erreicht wurde) (unter Verwendung des MGIT-Systems und festen Nährmedien). Die endgültige SCC wurde definiert als SCC an Tag 57 oder dem spätesten Zeitpunkt der ersten negativen Sputumkultur, die SCC für einen bestimmten Patienten nach der letzten positiven Sputumkultur etablierte, die während der 56-tägigen Behandlungsperiode beobachtet wurde, je nachdem, was zuerst eintrat.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 4 (27.10.2008):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Definition des Begriffs "Komplettierer" wurde von Tag 56 auf Tag 84 geändert, um die Absicht der Definition von "lost to follow-up" zu verdeutlichen. Nur die Patienten, die an oder vor Tag 84 nicht kontaktiert werden konnten und die keinen bekannten Grund für den Abbruch der Studie hatten, wurden als "lost to follow-up" klassifiziert. - Definition eines SUE für QTc-Verlängerung (QTcF > 500 msec oder QT-Verlängerung gegenüber dem Ausgangswert in Verbindung mit Symptomen) und Festlegung, dass das Auftreten dieses SUE ein Abbruchkriterium ist, basierend auf den Empfehlungen externer Fachkardiologen. - Änderung der Definition von SCC in Bezug auf das erforderliche Zeitintervall für eine wachstumsnegative Bestätigungskultur von 28 Tagen nach ersten negativen Kultur auf 27

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Tage nach der ersten negativen Kultur seit der letzten Sputumkultur, die am letzten Tag der Studie durchgeführt wurde, Tag 84, 27 Tage nach der Kultur von Tag 57 ist, nicht 28 Tage.
7	Fallzahl	Insgesamt wurden 481 Patienten randomisiert und erhielten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments: 161 erhielten Delamanid 100 mg BID + OBR, 160 erhielten Delamanid 200 mg BID + OBR und 160 erhielten Placebo + OBR
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Informationen und unter weitgehender Verwendung von mikrobiologischen Kulturdaten, die auf festen Nährmedien generiert wurden, wurde geschätzt, dass die Zugabe von Delamanid zu OBR bei der MDR-TB-Behandlung dazu führen würde, dass 60 % der Patienten nach 56 Tagen Behandlung einen SCC erreichen würden, verglichen mit 40 % bei denjenigen, die nur OBR erhielten, was einer 50 %-igen Steigerung des SCC entspricht. Mit dieser erwarteten Effektgröße wurde geschätzt, dass eine Studie mit 120 vollständig analysierbaren Patienten pro Behandlungsarm eine Power von 80 % hätte, um diesen 20 %-igen Behandlungsunterschied (d. h. eine Delamanid BID + OBR-Dosis gegenüber Placebo + OBR) bei einem Fehler vom Typ I = 0,025 (2-seitig) unter Verwendung eines 2-Stichproben-Chi-Quadrat-Tests zu entdecken. Die Schätzung des Stichprobenumfangs und die Berechnung der Potenz wurde unter Verwendung einer konservativen Bonferroni-Anpassung an die Größe des Tests durchgeführt, d. h. das gesamte nominale Signifikanzniveau (0,05) des Tests wurde durch 2 paarweise Vergleichstests der Delamanid BID + OBR-Dosierungen gegen Placebo + OBR geteilt. In der primären Wirksamkeitsanalyse wurde jedoch das gesamte nominale

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Signifikanzniveau für den Test der 2 paarweisen Vergleiche durch das Hochberg-Mehrfachtestverfahren bei 0,05 (2-seitig) gehalten.</p> <p>Um den Verlust an Aussagekraft zu kompensieren, der sich aus dem Verlust von 25 % der ursprünglich in die Studie randomisierten Patienten ergab, einschließlich derjenigen, die zur Nachbeobachtung verloren gingen, derjenigen, die aufgrund von Nebenwirkungen zurückgezogen wurden, und derjenigen, die bei Studienbeginn keine positiven Sputumkulturen für MDR-TB aufwiesen, wurden in dieser Studie insgesamt 481 Patienten randomisiert, um sicherzustellen, dass mindestens 360 Patienten vollständige Daten für die primäre Wirksamkeitsanalyse zur Verfügung haben würden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Ein Patient konnte aus einem der folgenden Gründe vorzeitig aus der Studie ausscheiden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod, ein signifikantes UE oder eine klinische Verschlechterung. Im Falle eines signifikanten UE oder einer Verschlechterung des klinischen Zustands des Patienten sollte eine weitere Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden. Dies beinhaltete: - Schwere toxische oder allergische Reaktion - Interkurrente Erkrankung - Verschlimmerung einer begleitenden Erkrankung - Schwerwiegende Abnormalität in den Ergebnissen der Laboruntersuchungen, wie vom Prüfer beurteilt - Relevante Verstöße gegen den Prüfplan, die das Ergebnis der Wirksamkeit oder die Fähigkeit, einen bestimmten Patienten zu beurteilen, beeinträchtigt haben könnten. - Besuchs-Noncompliance des Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Nichteinhaltung der Studienmedikament-Dosierung durch den Patienten (Patienten, die nicht mindestens 80 % ihres verordneten Medikamenten-Schemas einhielten, galten als noncompliant und mussten aus der Studie ausgeschlossen werden - Der Patient erfüllte nicht die Zulassungsvoraussetzungen - Schwangere - Auf eigenen Wunsch oder auf Wunsch ihres gesetzlichen Vertreters - Wenn nach Meinung des Prüfers eine Fortsetzung der Studie für das Wohl des Patienten schädlich gewesen wäre. - Wenn der Sponsor die Studie vorzeitig abgebrochen hat <p>Darüber hinaus sollte jeder Patient, der die folgenden Kriterien erfüllte, aus der Studie herausgenommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigte QTcF-Verlängerung mit absolutem Wert > 500 msec oder eine QTcF-Verlängerung im Vergleich zum Ausgangswert und begleitet von klinischen Symptomen. Solche Patienten durften nicht wieder in die Studie aufgenommen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Teilnahmeberechtigte Patienten, die eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben hatten, wurden während der Vorbehandlungsphase (Tage -12 bis -1) in die Studie aufgenommen und anhand ihrer Initialen und ihres Geburtsdatums identifiziert.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden am Tag 1 der Baseline gleichmäßig in eine der folgenden drei Behandlungsgruppen randomisiert, basierend auf einem Randomisierungscode, der von der Biostatistik-Abteilung des Sponsors generiert wurde: Delamanid 100 mg BID + OBR, Delamanid 200 mg BID + OBR, oder Placebo + OBR.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach dem Schweregrad der Erkrankung stratifiziert, der durch das Vorhandensein (Stratum = 1) oder Nichtvorhandensein (Stratum = 2) von Kavitationen im Lungenfeld auf dem Röntgenbild des Brustkorbs angezeigt wurde. Innerhalb jedes Stratums erfolgte die Zuordnung der Patienten zu den 3 Behandlungsgruppen nach einem festen Randomisierungsschema im Verhältnis 1:1:1.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral über alle Studienzentren hinweg. Das Randomisierungsverhältnis wurde für die Studie als Ganzes beibehalten, aber nicht notwendigerweise innerhalb der einzelnen Prüfzentren. Die verblindeten Sicherheitsdaten wurden dem DSMB zusammen mit einem versiegelten Umschlag zur Verfügung gestellt, der die Randomisierungscodes, die Behandlungskennungen und die unverblindeten Sicherheits-Zusammenfassungstabellen enthielt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfzentren loggten sich in ein IWRS ein und gaben die patientenspezifischen Informationen in das System ein, um die Randomisierungscodes und Kit-Nummern des Studienmedikaments für die eingeschriebenen Patienten zu erhalten. Die Patienten sollten in einer aufsteigenden Reihenfolge von Zufallszahlen zugeteilt werden.
11	Verblindung	Die doppelte Verblindung wurde während der gesamten Studiendauer durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten. Das Studienmedikament wurde so verpackt, dass jeder Patient unabhängig von der Zuordnung zur Behandlungsgruppe eine identische Anzahl von Tabletten erhielt.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	a) Die Patienten waren während des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Behandlungszeitraums im Krankenhaus; daher wurden ihnen die ihnen zugewiesenen Dosen des Studienmedikaments zur Verfügung gestellt und sie wurden während der Einnahme des Studienmedikaments beobachtet.</p> <p>b) Während der Studie war die Liste mit den Behandlungszuweisungen nur für einen unabhängigen Biostatistiker zugänglich. Mit Ausnahme von Notfällen, in denen die Verblindung aufgehoben wurde, blieben die Patienten, das Personal der Prüfstelle, die Mitarbeiter des OPDC und alle anderen Mitarbeiter der Studie hinsichtlich der Identität der Behandlungszuweisungen verblindet, bis jeder Patient die Behandlung in der Studie abgeschlossen hatte und die Datenbank geschlossen wurde.</p> <p>c) Der Prüfer wurde angewiesen, den Behandlungszuweisungscode für einen einzelnen Patienten nicht anzufordern, es sei denn, es handelt sich um einen Notfall, d. h. die Kenntnis der Behandlung des Patienten war für die klinische Versorgung und Sicherheit des Patienten erforderlich. In diesem Fall sollte der Prüfer den Global Medical Monitor (GMM) telefonisch kontaktieren, entweder direkt oder über das lokale klinische Personal von Otsuka und den Regional Medical Monitor,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit einer Erklärung, warum der Behandlungszuweisungscode geöffnet werden musste. Der GMM sollte dann den Fall mit dem Prüfarzt am Standort besprechen, wobei beide gemeinsam entscheiden sollten, ob diese Maßnahme gerechtfertigt war oder nicht. Wenn die Entscheidung getroffen wurde, dass der Behandlungszuweisungscode eines Patienten geöffnet werden sollte, sollte der GMM den Code aus dem IWRS holen und ihn dem Prüfer am Standort zur Verfügung stellen. In Fällen, in denen ein Problem zuvor nicht angesprochen worden war, sollte der GMM den Otsuka Global Project Leader zur Diskussion und Lösung kontaktieren. Wenn der Code für die Behandlungszuweisung geöffnet wurde, sollte die Pharmakovigilanz-Abteilung des Sponsors sofort vom GMM benachrichtigt werden und der Prüfer sollte dies über den IRE-Meldeprozess melden. Die Dokumentation der Unterbrechung der Verblindung sollte in der Patientenakte mit Datum und Uhrzeit der Unterbrechung der Verblindung und den Namen des beteiligten Personals sowie auf den entsprechenden CRF-Seiten für alle UEs, die zur Unterbrechung der Verblindung führten, festgehalten werden. Die Ergebnisse der Analyse der Plasmaproben für die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Delamanid-Konzentrationen der einzelnen Patienten wurden nicht an die Prüfzentren zurückgesandt und wurden dem OPDC oder allen Mitarbeitern, die an der Analyse und Auswertung der Prüfdaten in unverblindeter Weise beteiligt waren, wie z. B. dem Datenmanagement und der Biostatistik, erst nach dem Abschluss der Datenbank bekannt gegeben. Das DSMB und ein unabhängiger, unverblindeter Statistiker zur Unterstützung des DSMB waren bei Bedarf gegenüber der Studienbehandlung unverblindet, um Sicherheitsfragen angemessen beurteilen zu können.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Statistische Analysen wurden mit der SAS-Version 9.1 durchgeführt.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die primäre Analyse des Anteils von SCC wurde wie folgt durchgeführt. Der Anteil der Patienten mit SCC in jeder der OPC-67683-Gruppen (100 mg zweimal täglich und 200 mg zweimal täglich) wurde mit dem Anteil der Placebogruppe unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Kavität/keine Kavität) verglichen. Das allgemeine nominale Signifikanzniveau für die Prüfung der beiden Vergleiche wurde durch das Hochberg-Mehrfachtestverfahren bei 0,05 (zweiseitig) gehalten. Genauer gesagt, wenn die p-Werte beider Tests kleiner als 0,05 (zweiseitig) waren, wurde die statistische Signifikanz für beide Vergleiche erklärt; war der größere der beiden p-Werte größer oder gleich 0,05 (zweiseitig), aber der kleinere p-</p>

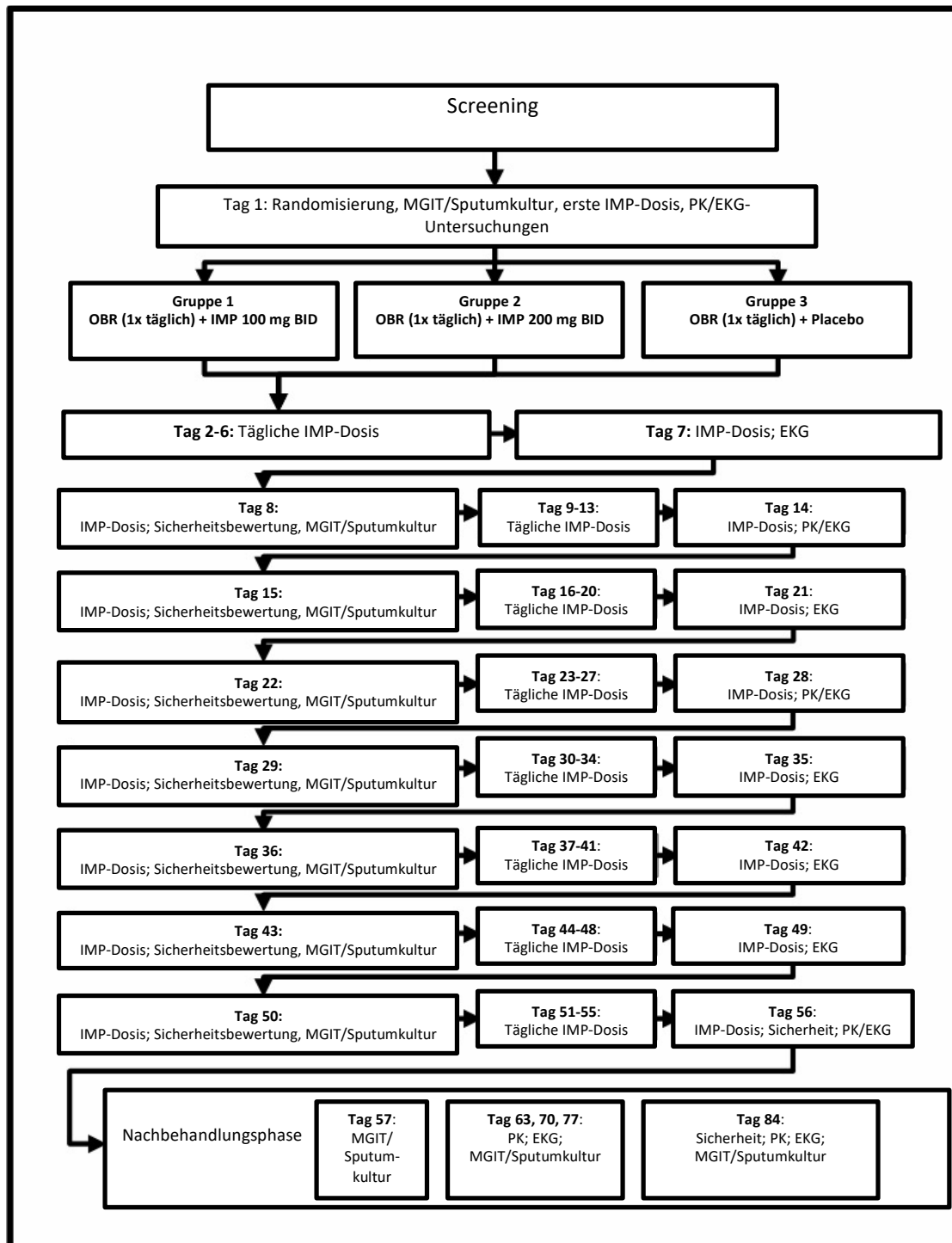
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wert kleiner als 0,025, wurde der Behandlungsvergleich, der dem kleineren p-Wert entsprach, als statistisch signifikant erklärt. Darüber hinaus wurden für jede Schicht 95%-Konfidenzintervalle für die Behandlungsunterschiede (OPC-67683 - Placebo) in Bezug auf SCC angegeben.</p> <p>In den Analysen der Variablen (1) bis (10) (siehe oben Punkt 6a) wurden zwei paarweise Vergleiche durchgeführt: (1) ein Vergleich für 100 mg OPC-67683 zweimal täglich plus OBR gegenüber Placebo plus OBR, und (2) ein Vergleich für 200 mg OPC-67683 zweimal täglich plus OBR gegenüber Placebo plus OBR. Die statistische Signifikanz für jeden Vergleich bei der Analyse der Variablen (1) bis (10) wurde auf einem nominalen Niveau von 0,05 (zweiseitig) bewertet, und es wurden keine Anpassungen der Signifikanzniveaus für Mehrfachvergleiche vorgenommen.</p> <p>Der Vergleich der Gruppen bei der Analyse der Endpunkte (1) und (2) wurde ebenfalls durch die Anpassung eines ANCOVA-Modells (Analysis of Covariance) durchgeführt, wobei der Ausgangswert als kontinuierliche Kovariate und die Behandlungsgruppe und das Randomisierungsstratum als Haupteffekte dienen.</p> <p>Die Schätzungen dieser Behandlungsvergleiche wurden als Differenzen der kleinsten quadratischen Mittelwerte ermittelt, die aus den Typ-II-Quadratsummen der Kovarianzanalyse abgeleitet wurden. Der Kruskal- Wallis-Test zum Vergleich der Mediane zwischen drei Gruppen wurde ergänzt, wenn die Verteilung der Veränderungen stark verzerrt war.</p> <p>Die Behandlungsvergleiche zwischen den einzelnen OPC-67683-Dosen und Placebo für die Variablen (3) bis (7)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (CMH) stratifiziert nach Randomisierungsschichten getestet.</p> <p>Für die Dosis-Wirkungs-Analyse (8) wurde eine Dosis-Wirkung in den Anteilen der Patienten, die mit dem MGIT-System SCC erreichen, in den drei Behandlungsgruppen in folgender Reihenfolge getestet: Placebo, 100 mg BID und 200 mg BID. Für jede Schicht wurde der lineare Trendtest nach Cochran-Armitage (CA) mit gleichmäßig verteilten Dosis-Scores (0, 1 und 2) verwendet.</p> <p>Für den Vergleich der Verteilungen (9) und (11) wurde eine Überlebensanalyse durchgeführt, um die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Auftreten von SCC in den drei Behandlungsgruppen zu vergleichen. Vergleiche zwischen 100 mg BID und Placebo, 200mg BID und Placebo wurden ebenfalls mit stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt (SCC mit dem MGIT-System) wurde unter Verwendung der MITT-, LOCF-, OC- und PP-Datensätze als Sekundäranalyse analysiert. Ein Algorithmus zur multiplen Imputation wurde auch verwendet, um die Sensitivität der Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse zu bewerten.</p> <p>Bei der Analyse der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei kontinuierlichen skalierten Messungen (z. B. Zeit bis zur Positivität) wurden die MITT-Patienten mit der LOCF-Methode für fehlende Daten analysiert. Die OC- und PP-Datensätze wurden beide analysiert, um die Sensitivität der Ergebnisse für fehlende Daten zu beurteilen.</p> <p>Time-to-Event-Variablen wurden für die MITT-Patienten durch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anwendung des mikrobiologischen Imputationsverfahrens für fehlende Daten, der LOCF-Methode und eines multiplen Imputationsverfahrens analysiert. Subgruppenanalysen basierend auf OC- und PP-Datensätzen wurden ebenfalls durchgeführt, um die Sensitivität der Ergebnisse in Bezug auf fehlende Sputumkulturdaten zu bewerten.</p> <p>Alle Sicherheitsanalysen basierten auf ITT-Patienten (d. h. auf allen randomisierten Patienten, die eine beliebige Menge des Studienmedikaments erhielten). Fehlende Daten wurden für die Sicherheitsanalysen nicht imputiert</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unter der Tabelle (Abbildung 5)
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Delamanid 100 mg BID + OBR: n = 161 Delamanid 200 mg BID + OBR: n = 160 Placebo + OBR: n = 160</p> <p>b) Delamanid 100 mg BID + OBR: n = 143 Delamanid 200 mg BID + OBR: n = 146 Placebo + OBR: n = 145</p> <p>c) Delamanid 100 mg BID + OBR: n = 141 Delamanid 200 mg BID + OBR: n = 136 Placebo + OBR: n = 125</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Delamanid 100 mg BID + OBR: Studienabbruch n = 18, davon: UE: n = 4 Für Follow-up verloren: n = 0 Erfüllte Protokoll-Abbruchkriterien: n = 1 Patient wurde vom Prüfarzt von der Teilnahme zurückgezogen: n = 0</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einverständnis von Teilnehmer zurückgezogen: n = 13 Protokollabweichung: n = 0</p> <p>Delamanid 200 mg BID + OBR: Studienabbruch n = 14, davon: UE: n = 6 Für Follow-up verloren: n = 1 Erfüllte Protokoll-Abbruchkriterien: n = 0 Patient wurde vom Prüfarzt von der Teilnahme zurückgezogen: n = 4 Einverständnis von Teilnehmer zurückgezogen: n = 2 Protokollabweichung: n = 1</p> <p>Placebo + OBR: Studienabbruch n = 15, davon: UE: n = 4 Für Follow-up verloren: n = 2 Erfüllte Protokoll-Abbruchkriterien: n = 2 Patient wurde vom Prüfarzt von der Teilnahme zurückgezogen: n = 1 Einverständnis von Teilnehmer zurückgezogen: n = 5 Protokollabweichung: n = 1</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	Die in Frage kommenden Patienten, die ihre schriftliche Einwilligung nach Aufklärung gegeben hatten, wurden während der Vorbehandlungsphase (Tage -12 bis -1) in die Studie aufgenommen.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Tag 1: Randomisierung, erste Dosis des Studienmedikaments, Verabreichung bis einschließlich Tag 56</p> <p>Nachbeobachtung bis Tag 84</p> <p>Studienbeginn: 08.05.2008</p> <p>Studienende: 11.06.2010</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Studienende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



BID: Bis in die (2 x täglich); EKG: Elektrokardiogramm; IMP: Investigational medicinal product; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube(s); OBR: Optimized background treatment regimen; PK: Pharmakokinetik

Abbildung 5: Flow-Chart Studie 242-07-204

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 242-09-213

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von oral verabreichtem Delamanid in Kombination mit OBR bei Patienten mit Sputumkultur-positiver pulmonaler MDR-TB zu bewerten, und die Studie diene der Bestätigung der Ergebnisse aus den Phase-II-Studien mit Delamanid in Kombination mit OBR (d. h. Studien 242-07-204, 242-07-208 und 242-10-116), insbesondere der 2-monatigen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus der doppelblinden, Placebo kontrollierten Studie 242-07-204.
Methoden		
3	Studiendesign	Doppelblinde, Placebo kontrollierte Phase-III-Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie 242-09-213 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>1. Version 3.0 21.03.2011 Verringerung der Dosis auf 100 mg BID für 2 Monate und 200 mg QD für 4 Monate; Erhöhung der Nachbeobachtungszeit auf 12 Monate; Erhöhung der Anzahl der einzuschließenden Patienten.</p> <p>2. Version 4.0 12. Mai 2011 Hinzufügung von Sicherheitsdaten. Hinzufügung einer zweiten ICF für Patienten mit HIV-Koinfektion.</p> <p>3. Version 5.0 01 Sep 2011 Aufteilung des Protokolls in 2 Protokolle - Studie und HIV-Substudie.</p> <p>3. Version 5.1 01 Sep 2011 Aufteilung des Protokolls in 2 Protokolle - Studie und HIV-Substudie. Optionale Gentests für HIV-positive Patienten hinzugefügt.</p> <p>4. Version 6.0 25 Sep 2012 Geänderte Einschlusskriterien für MDR TB.</p> <p>4. Version 6.1 25.09.2012 Geänderte Zulassungskriterien für MDR-TB und HIV-positive Patienten in der Teilstudie; Klarstellung der Holter-Überwachung (HIV-Teilstudie).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Version 6.2 01.03.2013 Geänderte Zulassungskriterien für MDR-TB- und HIV-positive Patienten in der Teilstudie; aktualisierte Hintergrundinformationen (HIV-Teilstudie).</p> <p>5. Version 7.0 03 Sep 2014 Verfeinerte Wirksamkeitsendpunkte.</p> <p>5. Version 7.1 03 Sep 2014 Verfeinerte Wirksamkeitsendpunkte (HIV-Substudie).</p>
4	Probanden / Patienten	Patienten mit Sputumkultur-positiver pulmonaler MDR-TB
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche, informierte Zustimmung vor allen studienbezogenen Verfahren. 2. Männliche oder weibliche Patienten im Alter zwischen 18 und 69 Jahren (einschließlich). 3. Aktuelle Diagnose von MDR-TB mithilfe einer der folgenden Methoden: <ul style="list-style-type: none"> - Aus einer einzelnen Sputumprobe, die nicht mehr als 60 Tage vor dem Datum des Studienscreenings (definiert als das Datum der Unterzeichnung des ICF und des Beginns des Screenings) entnommen wurde, Mykobakterienkulturen mit positivem Wachstum von MTB mit dokumentierter Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin, oder - Von einer einzelnen Sputumprobe, die nicht mehr als 60 Tage vor dem Datum des Studienscreenings (definiert als das Datum, an dem die ICF unterzeichnet wird und das Screening beginnt) entnommen wurde, entweder ein positiver Sputumabstrich für AFB oder ein positiver Schnelltest für MTB, zusammen mit einem positiven Schnelltest, der eine Resistenz gegen Rifampicin allein oder gegen Rifampicin und Isoniazid nachweist. 4. Befunde auf dem Screening- Thorax-Röntgenbild, die auf TB hinweisen. Bei Patienten mit HIV-Koinfektion kann das Thorax-Röntgenbild atypisch sein und sogar als normal interpretiert werden. 5. In der Lage, Sputum für eine Mykobakterienkultur zu produzieren. 6. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Urin-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schwangerschaftstest haben und sich bereit erklären, eine hochwirksame Methode der Geburtenkontrolle zu verwenden, wie im Protokoll festgelegt.</p> <p>7. Männliche Patienten mussten zugestimmt haben, eine adäquate Methode der Empfängnisverhütung, wie im Protokoll definiert, anzuwenden.</p> <p>8. Patienten mit einer HIV-Koinfektion mussten zugestimmt haben, OBR für mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung zu erhalten.</p> <p>9. Patienten mit HIV-Koinfektion mussten eine CD4-Zellzahl von $\geq 50/\text{mm}^3$ gehabt haben.</p> <p>- Patienten mit einer CD4-Zellzahl von $\geq 50/\text{mm}^3$ und $\leq 200/\text{mm}^3$ mussten seit mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung eine akzeptable ARV-Behandlung erhalten haben und vor der Randomisierung eine nicht nachweisbare Viruslast aufgewiesen haben.</p> <p>- Patienten mit einer CD4-Zellzahl $> 200/\text{mm}^3$, die zum Zeitpunkt der Randomisierung ARV-naiv waren, mussten zugestimmt haben, frühestens 2 Wochen nach der Randomisierung mit einer ARV-Behandlung zu beginnen.</p> <p>- Patienten mit einer CD4-Zellzahl $> 200/\text{mm}^3$, die nicht ARV-naiv waren, mussten seit mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung eine akzeptable ARV-Therapie erhalten haben.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine Allergie gegen Nitro-Imidazole oder Nitro-Imidazol-Derivate zu irgendeinem Zeitpunkt in der Vorgeschichte. 2. Verwendung von verbotenen Medikamenten, einschließlich: Verwendung von Amiodaron zu irgendeinem Zeitpunkt während der letzten 12 Monate oder Verwendung von anderen Anti-Arrhythmika in den letzten 30 Tagen. 3. Jegliche aktuelle schwerwiegende Begleiterkrankung oder Niereninsuffizienz, gekennzeichnet durch Serumkreatininwerte von 1,5 mg/dl oder Leberinsuffizienz,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gekennzeichnet durch ALT- und/oder AST-Werte, die das Dreifache der oberen Grenze des Laborreferenzbereichs betragen.</p> <p>4. Aktuelle klinisch relevante Anomalien im Screening-EKG, einschließlich Überleitungsanomalien (z. B. AV-Block) oder QTcF-Intervall über 450 msec bei männlichen Patienten und 470 msec bei weiblichen Patienten.</p> <p>5. Aktuelle klinisch relevante/signifikante kardiovaskuläre Störungen wie kongestive Herzinsuffizienz, ventrikuläre Hypertrophie, koronare Herzkrankheit, Arrhythmie oder schlecht kontrollierter Bluthochdruck.</p> <p>6. BMI < 16 kg/m².</p> <p>7. Karnofsky-Score < 50 %.</p> <p>8. Erkrankungen oder Zustände, bei denen die Anwendung von Nitro-Imidazolen oder Nitro-Imidazol-Derivaten kontra-indiziert ist.</p> <p>9. Hinweise auf aktuell aktive, klinisch signifikante metabolische, gastrointestinale, neurologische, psychiatrische oder endokrine Erkrankungen (z. B. schlecht eingestellter Diabetes mellitus), aktive Malignität oder andere Anomalien (die nicht im Zusammenhang mit der untersuchten Indikation stehen).</p> <p>10. Bekannter oder vermuteter Alkoholmissbrauch, d.h. ein Missbrauch, der nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit oder Kooperation des Patienten gefährdet.</p> <p>11. Verabreichung eines Studienmedikaments innerhalb eines Monats vor Besuch 1 (Screening [Tage -21 bis -2]).</p> <p>12. Schwangere, Stillende oder Personen, die innerhalb des in der ICF beschriebenen Zeitrahmens ein Kind empfangen oder zeugen wollten.</p> <p>13. Kürzliche Einnahme von Methadon, Benzodiazepinen, Kokain, Amphetamin/Methamphetamin, Tetrahydrocannabinol, Barbituraten und Opiaten, die nicht medizinisch genehmigt war und die nach Meinung des Prüfers die Compliance in der Studie beeinträchtigen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>würde, wie durch ein Urin-Drogenscreening festgestellt.</p> <p>14. Jede Erkrankung, die den Prüfungsteilnehmer nach dem Urteil des Prüfers nicht zu einem guten Kandidaten für die Studie gemacht hat oder den Prüfungsteilnehmer daran gehindert haben könnte, zuverlässig am gesamten Verlauf der Studie teilzunehmen</p> <p>15. Frühere Exposition gegenüber Delamanid.</p> <p>16. Nachweis von XDR-TB, basierend auf der Definition der WHO als TB mit nachgewiesener Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin sowie gegen eines der Fluorchinolone und mindestens eines von 3 injizierbaren Zweitlinienmedikamenten (Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin).</p> <p>17. HIV-Koinfektion bei Patienten, die an Standorten untersucht wurden, die nicht an der HIV-Substudie teilnahmen.</p> <p>18. Bei Patienten mit HIV-Koinfektion, CD4-Zellzahl < 50/mm³.</p> <p>19. Bei Patienten mit HIV-Koinfektion, aktive andere Infektionen/Malignome, die häufig mit einer HIV-Infektion einhergehen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Kryptokokken, PCP, Histoplasmose, Toxoplasmose, Mycobacterium avium complex, Cytomegalovirus, Lymphome, Kaposi-Sarkom). Wenn der Hauptprüfer unsicher war, ob der Patient randomisiert werden sollte, überprüfen der/die Hauptprüfer und der/die Vertreter des Sponsors den Fall.</p> <p>20. Patienten mit HIV-Koinfektion, die positiv auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder Hepatitis-C-Antikörper getestet wurden.</p> <p>21. Patienten mit HIV-Koinfektion, die eine CD4-Zellzahl von $\geq 50/\text{mm}^3$ und $\leq 200/\text{mm}^3$ hatten und beim Screening eine Kryptokokken-Antigen-Positivität aufwiesen.</p> <p>22. Bei Patienten mit HIV-Koinfektion eine nachweisbare Viruslast und ein HIV-Resistenztest beim Screening, der eine Resistenz gegen Efavirenz und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ritonavir/Lopinavir und/oder eine unzureichende Anzahl von NRTIs anzeigte, um eine Behandlung mit einem national zugelassenen 3-Medikamenten-Regime auf Basis von Efavirenz oder Ritonavir/Lopinavir zu ermöglichen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<u>Studiendurchführung und Überwachung:</u> Multizentrisch (17 Zentren) und multinational (7 Länder einschließlich Estland, Lettland, Litauen, Moldawien, Peru, den Philippinen und Südafrika)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1:</u> 100 mg delamanid BID + OBR für 2 Monate, gefolgt von 200 mg Delamanid QD + OBR für 4 Monate <u>Gruppe 2:</u> Placebo BID + OBR für 2 Monate, gefolgt von Placebo QD + OBR für 4 Monate. Alle Delamanid-Dosen (und die des Placebos) sollten im Rahmen der Nahrungsaufnahme, mit 240 ml Wasser, innerhalb von 30 Minuten nach Beginn der Mahlzeit verabreicht worden sein.
6	Zielkriterien	Das primäre Ziel dieser Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von Delamanid, das oral als 100 mg BID für 2 Monate, gefolgt von 200 mg einmal täglich (QD) für 4 Monate in Kombination mit Kombination mit OBR im Vergleich zu Placebo mit OBR. Die sekundären Ziele dieser Studie waren wie folgt: - Bewertung der Sicherheit von Delamanid und Placebo, wie es in dieser Studie verabreicht wurde. - Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von Delamanid in der in dieser Studie verabreichten Form. - Bewertung der Entwicklung einer Resistenz gegen Delamanid.
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Verteilung der Zeit bis zum Auftreten von SCC (sputum culture conversion) unter Verwendung des Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT)-Systems während

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des 6-monatigen intensiven Behandlungszeitraums.</p> <p>Die Konversion einer Sputumkultur während des 6-monatigen Intensivbehandlungszeitraums war definiert als die Beobachtung einer Sputumprobe mit negativem MTB-Wachstum unter Verwendung des MGIT-Kultursystems, gefolgt von mindestens einer bestätigenden negativen Sputumkultur mindestens 25 Tage nach der ersten negativen und nicht gefolgt von einer bestätigten positiven. Eine bestätigte positive Kultur war definiert als 2 beobachtete positive Ergebnisse, wobei unbestimmte, fehlende oder kontaminierte Ergebnisse nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten von SCC wurde definiert als das Intervall zwischen dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments und dem Datum der Entnahme der ersten Sputumprobe von 2 aufeinanderfolgenden Sputumproben im Abstand von mindestens 25 Tagen, die negativ für das Wachstum von MTB unter Verwendung des MGIT-Kultursystems waren.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehörten die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit SCC nach 2 und 6 Monaten unter Verwendung von MGIT und Festkultur. - Verteilung der Zeit bis zum Auftreten von SCC nach 6 Monaten unter Verwendung von Festkulturen. - Dauerhaftes Auftreten von SCC zwischen Monat 18 und Monat 30, einschließlich, unter Verwendung von MGIT und fester Kultur. - Von den Prüfern beurteilte Behandlungsergebnisse am Ende der Behandlung mit OBR.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Endgültiges Ergebnis in Monat 30 als Behandlungserfolg oder -versagen (einschließlich Rückfall). - Mittlere Veränderung der TTD unter Verwendung des MGIT-Systems gegenüber dem Ausgangswert. - Mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) der Veränderung von Baseline in der Zeit bis zur Detektion im MGIT-System. - Anteil der Patienten, die eine Resistenz gegen Delamanid entwickelten. <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <p>Zu den explorativen Wirksamkeitsendpunkten gehörten die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der klinischen Zeichen und Symptome. - Anteil der Gesamtmortalität in jeder Gruppe. - Anteil der mit TB assoziierten Sterblichkeit in jeder Gruppe. <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Körperliche Untersuchung - Vitalparameter - Laborparameter - Unerwünschte Ereignisse (UEs) und sofort meldepflichtige Ereignisse (IREs), wie vom Prüfer beobachtet oder vom Patienten berichtet
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe oben Punkt 3b.
7	Fallzahl	Insgesamt wurden 714 Patienten gescreent und 511 Patienten wurden zum Studienmedikament oder Placebo randomisiert: 341 Patienten wurden zu Delamanid + OBR und 170 Patienten wurden zu Placebo + OBR randomisiert. Alle randomisierten Patienten erhielten das Studienmedikament oder Placebo und wurden in die Sicherheitsstichprobe aufgenommen. Insgesamt 327 Patienten wurden in die MITT (MGIT)-Stichprobe aufgenommen (226 Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 101 Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und insgesamt 248 Patienten wurden in die MITT (Festes Nährmedium)-Stichprobe aufgenommen (167 Patienten in der Delamanid + OBR-Gruppe und 81 Patienten in der Placebo + OBR-Gruppe).
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurden Monte-Carlo-Simulationsstudien durchgeführt, um die Power beim Vergleich des primären Endpunkts, der beiden Verteilungskurven der Zeit bis zum Auftreten von SCC während der ersten 6 Monate der Behandlung für den Intensivbehandlungszeitraum, zu schätzen. Die Tage bis zum SCC wurden aus Weibull-Verteilungen mit einem 2:1-Randomisierungsverhältnis und einem 65:35%-Verhältnis des Stratum für ohne hohes Risiko zu mit hohem Risiko und gegebenen SCC-Ratenschätzungen für 2 Monate und 6 Monate generiert und dann in zweiwöchentlich gesammelte Daten diskretisiert, um in das aktuelle Studiendesign zu passen. Eine 2-seitige stratifizierte Peto-Peto-Modifikation des Gehan'schen Wilcoxon-Rangsummentests wurde verwendet, um die Überlebensverteilungskurven der Zeit bis zum SCC zu vergleichen. Mit einem Stichprobenumfang von 100 Patienten und 200 Patienten für die Placebo- bzw. Delamanid-Gruppe hatte die aktuelle Studie eine Power von mindestens 95 %, um einen Unterschied zwischen den Verteilungskurven der Zeit bis zum Auftreten von SCC während der 6-monatigen Intensivbehandlungsphase zu erkennen, wenn der Anteil der Patienten, die nach 2 Monaten und 6 Monaten SCC erreichen, (0,26; 0,6) für Placebo bzw. (0,52; 0,8) für Delamanid innerhalb einer Schicht mit niedrigem Risiko und (0,23; 0,55) für Placebo bzw. (0,46; 0,65) für Delamanid innerhalb einer Schicht mit hohem Risiko. Der insgesamt hochgerechnete Anteil der Patienten, die nach 2 Monaten und 6 Monaten einen SCC erreichten, betrug (0,25; 0,58) für Placebo und (0,50; 0,75) für Delamanid.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Um den Verpflichtungen der von der EMA erteilten bedingten Zulassung für Delamanid in Europa und den Verpflichtungen gegenüber anderen Zulassungsbehörden nachzukommen, führte Otsuka eine Analyse der Zwischenergebnisse der Studie durch, als alle randomisierten Patienten ihre 6-monatige doppelblinde, randomisierte Behandlung mit dem Studienmedikament abgeschlossen hatten und die primären Wirksamkeitsuntersuchungen für SCC bis zu 7 Monate nach dem Datum der Randomisierung abgeschlossen waren.</p> <p><u>Studienabbruch:</u></p> <p>Bei Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten, musste das Studienmedikament nach Rücksprache mit dem medizinischen Betreuer abgesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auftreten eines UE, einer interkurrenten Erkrankung oder einer Anomalie in einer Laboruntersuchung, die nach Ansicht des Prüfarztes das dauerhafte Absetzen des Studienmedikaments bei dem Patienten rechtfertigte; - Behandlung mit einer verbotenen Begleitmedikation mit Ausnahme der Verwendung geeigneter Medikamente zur Behandlung von UEs auf Anweisung des Prüfarztes; - Nichteinhaltung von OBR und/oder des Studienmedikaments durch den Prüfungsteilnehmer, definiert als Weigerung oder Unfähigkeit, sich an den Prüfplan oder die Verfahren zu halten; - Auf Wunsch des Studienteilnehmers, des Prüfers, des Sponsors oder der zuständigen Behörde; - Die Studienteilnehmerin wurde schwanger; - Studienteilnehmer war zur Nachbeobachtung verloren; - Relevante Verstöße gegen den Prüfplan

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Eine bestätigte QTcF-Intervall-Verlängerung mit einem absoluten Wert > 500 msec oder ein im Vergleich zum Ausgangswert verlängertes QTcF-Intervall, das von klinischen Symptomen begleitet wurde. Der Patient durfte nicht wieder in die Studie aufgenommen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	<p>Geeignete Patienten, die eine schriftliche Einverständniserklärung abgaben, wurden während der Vorbehandlungsperiode (Tage -21 bis -1) in die Studie aufgenommen und anhand ihrer Initialen und ihres Geburtsdatums identifiziert.</p> <p>Patienten, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden an Tag 1 randomisiert. Die Patienten wurden in einer aufsteigenden Reihenfolge von Zufallszahlen zugeteilt.</p> <p>Vor der Randomisierung erfolgte eine Stratifizierung nach hohem Risiko: HIV-positive Patienten wurden randomisiert (etwa 10 % der gesamten Patientenpopulation), und HIV-negative Patienten mit beidseitiger Kavitation wurden separat randomisiert, um eine Gruppe bei der Randomisierung der kleineren HIV-Gruppe zu vermeiden.</p>
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Ein computergenerierter Randomisierungsplan wurde vom pU oder seinem Beauftragten vor Beginn der Studie erstellt und die Prüfzentren griffen auf ein IVRS/IWRS zu, um Randomisierungscodes für die eingeschriebenen Patienten zu erhalten. Die Benutzer erhielten die Studienmedikament-Zuweisung, indem sie projekt- und projektspezifische Informationen in das System eingaben. Alle Informationen wurden vom System vor der Zuweisung des Prüfpräparats an den Patienten verifiziert. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in eine der beiden Gruppen randomisiert. Das Randomisierungsverhältnis wurde über alle Standorte hinweg zentralisiert. Patienten, die sich aus der Studie zurückzogen, wurden nicht ersetzt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Risikokategorie für verzögerten SCC stratifiziert, wobei ein hohes Risiko eine Koinfektion mit HIV (an vorgewählten Stellen) und/oder bilaterale Kavitation beinhaltete. Wenn der Patient HIV-positiv war und für den Einschluss in Frage kam, erfolgte die Randomisierung separat innerhalb dieser Gruppe. Wenn der Patient HIV-negativ war, erfolgte die Randomisierung nach der Stratifizierung in bilaterale Kavitation versus unilaterale Kavitation/keine Kavitationsgruppen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Prüfbzentren loggen sich in ein interaktives Sprachdialogsystem/interaktives Web-Response-System ein und geben die patientenspezifischen Informationen in das System ein, um Randomisierungs-codes und Kit-Nummern des Studienmedikaments für die eingeschriebenen Patienten zu erhalten. Die Randomisierungs-codes und Kit-Nummern des Studienmedikaments wurden von der Biostatistikabteilung des OPDC vor Beginn der Studie vorbereitet. Sobald festgestellt wird, dass der Patient alle Einschluss- und keine Ausschlusskriterien erfüllt, wird der HIV-Status des Patienten und dann der Kavitationsstatus für die Randomisierung innerhalb der folgenden 3 Strata auf das Risiko eines verzögerten SCC bis Monat 6 überprüft: 1. Wenn ein Patient unabhängig vom Kavitationsstatus HIV-positiv ist, dann erhält der Patient eine Behandlungszuweisung in Stratum 1 (Hochrisiko HIV-positiv). 2. Wenn ein Patient HIV-negativ ist, aber eine bilaterale Kavitation aufweist, erhält der Patient eine Behandlungszuweisung in Stratum 2 (Hochrisiko bilateral). 3. Wenn ein Patient HIV-negativ ist, aber keine Kavitation oder einseitige Kavitation aufweist, erhält der Patient eine Behandlungszuweisung in Stratum 3 (geringes Risiko). Innerhalb jedes Stratums werden die Patienten nach einem festen Randomisierungsschema den beiden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:1 zugeordnet (Delamanid plus OBR oder Placebo plus OBR). Die Randomisierung wird zentral über alle Studienzentren hinweg durchgeführt. Das Randomisierungsverhältnis wird für die Studie als Ganzes beibehalten, aber nicht notwendigerweise innerhalb der einzelnen Prüfzentren.</p> <p>Aufgrund der erwarteten geringen Größe von Stratum 1 (Hochrisiko-HIV-positiv) und mit einer ausgewiesenen Region (Südafrika), die HIV-positive Patienten rekrutiert, werden die beiden Strata "HIV-positiv" und "HIV-negativ und bilateral" in den statistischen Analysen zu einem Stratum "Hochrisiko für verzögerte SCC" zusammengefasst. Daher werden die Wirksamkeitsanalysen nach dem Risiko für verzögerte SCC stratifiziert, wobei ein gegebener Patient als "hohes Risiko" gilt, wenn er/sie eine bilaterale Kavitation oder eine Koinfektion mit HIV hat, und ansonsten als "geringes Risiko".</p> <p>Das Datenüberwachungskomitee und ein unabhängiger unverblindeter Statistiker können bei Bedarf für die Studienbehandlung entblindet werden, um Sicherheitsaspekte angemessen zu bewerten.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Am ersten Tag wurden die teilnahmeberechtigten Patienten randomisiert, um Delamanid 100 mg BID für 2 Monate, gefolgt von 200 mg QD für 4 Monate plus OBR oder Placebo BID für 2 Monate, gefolgt von Placebo QD für 4 Monate plus OBR zu erhalten, entsprechend einem computergenerierten Randomisierungscode, der von der Biostatistikabteilung von Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization (OPDC) bereitgestellt wurde. Die Studienzentren griffen auf das IVRS/IWRS zu und das System wies jedem Patienten eine Randomisierungsnummer und eine Blisterkartenummer des Studienmedikaments zu. Die Randomisierungsnummer war die Patientenummer für diesen Patienten für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		den gesamten Studienzeitraum (30 Monate).
11	Verblindung	<p>Die doppelte Verblindung wurde während des gesamten Studienzeitraums durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten. Patienten in der Gruppe mit Delamanid 100 mg BID für 2 Monate, gefolgt von 200 mg QD für 4 Monate plus OBR-Behandlung erhielten 2 Tabletten mit 50 mg Delamanid BID für 2 Monate, gefolgt von 4 Tabletten mit 50 mg QD für 4 Monate. Die Patienten in der Placebo + OBR-Behandlungsgruppe erhielten 2 Tabletten des entsprechenden Placebos BID für 2 Monate, gefolgt von 4 Tabletten des entsprechenden Placebos QD für 4 Monate.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse der Plasmaproben für die Delamanid-Konzentrationen der einzelnen Patienten wurden nicht an die Prüfzentren zurückgesandt und wurden dem OPDC oder allen Mitarbeitern, die an der Analyse und Auswertung der Studiendaten in unverblindeter Weise beteiligt waren, wie z. B. dem Datenmanagement und der Biostatistik, bis zum Abschluss der Datenbank nicht bekannt gegeben.</p>
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Der Prüfarzt war für die medizinische Versorgung des einzelnen Patienten verantwortlich. Das Kodierungssystem in dieser Studie beinhaltete einen Mechanismus, der eine schnelle Entblindung ermöglichte. In Notfallsituationen musste der Prüfer möglicherweise auf den Behandlungscode zugreifen, wenn dies im besten Interesse des Prüfungsteilnehmers war. Um dies zu tun, musste der Prüfer den medizinischen Monitor telefonisch um Rücksprache bitten. Für den Fall, dass der medizinische Monitor nicht sofort verfügbar gewesen wäre, hätte der Reserve-medizinische Monitor (zweiter medizinischer Leiter) angerufen werden können. Wenn der Prüfer entschied, dass er auf den Behandlungscode zugreifen musste, leitete der medizinische Monitor den Vorgang ein und informierte unmittelbar danach den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheitskontakt des Sponsors bei Pharmacovigilance Region Europa. Die Dokumentation der Unterbrechung des Blindversuchs wurde in der Krankenakte des Patienten mit Datum und Uhrzeit der Unterbrechung der Verblindung und den Namen des beteiligten Personals sowie auf den entsprechenden CRF-Seiten für alle UEs, die zur Unterbrechung der Blindheit führte. Sobald die Verblindung für einen bestimmten Patienten unterbrochen wurde, konnte dieser Patient die Behandlung mit dem Prüfpräparat nicht wieder aufnehmen.</p> <p>Um sicherzustellen, dass alle an der Durchführung dieser Studie beteiligten Mitarbeiter des Sponsors hinsichtlich der Identifizierung der Behandlung einzelner Patienten verblindet blieben, wurde für die Durchführung der Zwischenanalyse ein unabhängiges Datenanalysezentrum (IDAC) eingesetzt. Im Einzelnen wurde wie folgt vorgegangen: Die Biometrics-Gruppe von Otsuka entwickelte Codes der Statistical Analysis Software (SAS), die auf verblindeten Daten für die durchzuführenden Analysen basierten. Diese SAS-Codes, verblindete Daten und Randomisierungscodes wurden dem IDAC zur Verfügung gestellt. Die IDAC erstellte einen begrenzten Satz von Übersichtstabellen und Patientenlisten zur Überprüfung durch den Sponsor. Die zusammenfassenden Tabellen wurden auf der Grundlage unverblindeter Daten in einem Format erstellt, das die Identifizierung einzelner Patienten verhinderte, z. B. wurden keine Minimal- und Maximalwerte erstellt. Darüber hinaus wurde eine begrenzte Anzahl von Patientenlisten unter Verwendung von Dummy- Patienten-IDs (ohne Bezug zu den tatsächlichen Patienten-IDs und Behandlungskennungen) für die Überprüfung durch den Sponsor erstellt. Die Prüfer am Prüfzentrum und die Patienten blieben für den Rest des im Protokoll definierten Nachbeobachtungszeitraums bis zum Ende der Studie hinsichtlich der Informationen zur Behandlungszuweisung verblindet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	<p>Alle Datenverarbeitungen, Zusammenfassungen und Analysen werden mit der Version 9.3 oder höher des statistischen Softwarepakets SAS durchgeführt.</p> <p>Die Daten werden in zusammenfassenden Tabellen nach Behandlungsgruppe oder als Gesamtgruppe und nach Besuch (falls zutreffend) dargestellt. Die Kategorie "Fehlend" wird dargestellt, wenn die Anzahl der fehlenden Daten für mindestens eine Behandlungsgruppe größer als Null ist.</p> <p>Deskriptive zusammenfassende Statistiken für kontinuierliche Variablen beinhalten die Anzahl der Patienten/Beobachtungen (N), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Spanne. Deskriptive zusammenfassende Statistiken für kategoriale Variablen enthalten Häufigkeitsangaben und Prozentwerte (n [%]). Wenn nicht anders in den Tabellen angegeben, ist der Nenner für die Prozentberechnungen die Gesamtzahl der Patienten in der Analysetichprobe</p>
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Die aufgrund der Zielsetzung der primären Analyse formulierte Hypothese lautet wie folgt:</p> <p>H_0: Es gibt keinen Unterschied in der Verteilung der Zeit bis zum SCC unter Verwendung des MGIT-Systems während des 6-monatigen Intensivbehandlungszeitraums.</p> <p>Um H_0 zu testen, werden die Verteilungen der Zeit bis zum Auftreten von SCC innerhalb des 6-monatigen Intensivbehandlungszeitraums unter Verwendung des MGIT-Systems zwischen den beiden Behandlungsgruppen unter Verwendung der stratifizierten modifizierten Peto-Peto-Modifikation des Wilcoxon-Rangsummentests von Gehan verglichen.</p> <p>Kaplan-Meier-Schätzungen der Verteilungen der Zeit bis zum Auftreten von SCC werden für die beiden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppen erstellt. Das 50 %-Quantil der Verteilung der Zeit bis zum SCC (Medianzeit), falls schätzbar, wird als deskriptive Statistik für die 2 Behandlungsgruppen innerhalb jedes Stratums berichtet. Die obige Analyse wird mit PROC LIFETEST in SAS Version 9.3 durchgeführt. Zusätzlich werden die Ergebnisse der Cox-Proportional-Hazard-Regression mit der Annahme eines konstanten Hazard-Risiko-Verhältnisses in der Verteilung der Zeit bis zum Auftreten von SCC innerhalb des 6-monatigen intensiven Behandlungszeitraums als unterstützende Sekundäranalysen berichtet.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Der Anteil der Patienten mit SCC nach 2 Monaten (Woche 8) für die Delamanid-Behandlungsgruppe unter Verwendung des MGIT-Systems wird mit dem der Placebo-Behandlungsgruppe unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach Risikostrata (niedriges Risiko/Hohes Risiko) verglichen. Darüber hinaus werden 95 %-Konfidenzintervalle für das Risikoverhältnis (Delamanid vs. Placebo) für SCC für jedes Stratum und insgesamt angegeben.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit SCC nach 6 Monaten unter Verwendung des MGIT-Systems in der Delamanid-Behandlungsgruppe wird mit dem der Placebo-Behandlungsgruppe unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach Risikostrata (niedriges Risiko/Hohes Risiko) verglichen. Darüber hinaus werden 95 %-Konfidenzintervalle für das Risikoverhältnis (Delamanid vs. Placebo) bezüglich SCC für jedes Stratum und insgesamt angegeben.</p> <p>Der Anteil der Patienten für die Delamanid-Behandlungsgruppe mit anhaltendem SCC nach bestimmten Monaten nach der 6-monatigen Intensivbehandlungsperiode unter Verwendung des MGIT-Systems wird mit dem Anteil der Placebo-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppe unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach Risikostrata (niedriges Risiko/Hohes Risiko) verglichen. Darüber hinaus werden 95%-Konfidenzintervalle für das Risikoverhältnis (Delamanid vs. Placebo) für SCC für jedes Stratum und insgesamt angegeben.</p> <p>Die Anteile des Behandlungserfolgs im Monat 30 zwischen den Behandlungsgruppen werden statistisch mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Risikostrata (niedriges Risiko/Hohes Risiko) verglichen.</p> <p>Die endgültigen Behandlungsergebnisse werden vom Prüfarzt (oder dem behandelnden Arzt) am Ende der Behandlung mit OBR (d. h. 24 Monate nach Randomisierung) gemäß den WHO-Ergebnisdefinitionen für die Behandlung von Patienten mit MDR-TB bewertet. Die vom Prüfarzt ermittelten Ergebnisse werden im CRF erfasst. Die Häufigkeit und der Prozentsatz der Patienten, die die einzelnen Behandlungsergebnisse (geheilt, Behandlung abgeschlossen, gestorben, Behandlung nicht erfolgreich, Behandlung abgebrochen) erreicht haben, werden für jede Behandlungsgruppe angegeben.</p> <p>Bei der Analyse der Veränderung der TTD gegenüber dem Ausgangswert wird der Vergleich der Behandlungsgruppen durch Anpassung eines Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA) durchgeführt, wobei der Ausgangswert als kontinuierliche Kovariate und die Behandlungsgruppe und die Risikostratifizierungsvariable für verzögerten SCC als Haupteffekte dienen. Die Schätzungen dieser Behandlungsvergleiche werden als Differenzen der kleinsten quadratischen Mittelwerte erhalten, die aus den Typ-II-Quadratsummen in der ANCOVA abgeleitet werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine Verringerung der Sterblichkeit ist ein wichtiger Beleg für die Sicherheit und Wirksamkeit von Delamanid. Die Gesamt mortalität am Ende der Studie wird als binäre Antwortvariable verwendet und zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Die getestete Nullhypothese ist, dass die Sterblichkeitsrate in der Delamanid-Gruppe und in der Placebo-Gruppe gleich ist. Die Alternativhypothese ist, dass die Sterberate unterschiedlich ist. Die Sterberate wird mit dem CMH-Test verglichen. Das relative Risiko und sein 95 %-Konfidenzintervall von Delamanid versus Placebo werden dargestellt. Die gleiche Analyse wird auch für den Anteil der Todesfälle im Zusammenhang mit TB durchgeführt. Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausscheiden, werden um die Erlaubnis gebeten, ihnen zur Beurteilung des Vitalstatus über den 30-monatigen Studienzeitraum zu folgen. Der Vitalstatus dieser Patienten wird zusammen mit dem Vitalstatus derjenigen, die die 30-monatige Studie abschließen, in diese Analyse einbezogen.</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <p>Zu explorativen Zwecken werden multiple Regressionsmodelle mit der MITT (MGIT)-Stichprobe implementiert, um die Auswirkungen der folgenden Faktoren auf die SCC sowie die Behandlungseffekte von Delamanid bereinigt um die folgenden Faktoren zu untersuchen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Effekte von Region und Ethnizität auf SCC in Monat 6. 2. Auswirkungen von Baseline-Resistenzmustern auf den SCC-Status in Monat 6, d.h. Resistenz gegen entweder Fluorchinolone oder Injektionsmittel oder beides auf SCC. Beachten Sie, dass eine Resistenz gegen mindestens eines der Fluorchinolone und eines der injizierbaren Medikamente (insbesondere Amikacin, Kanamycin oder Capreomycin/Enviomycin), die zur Behandlung von MDR-TB verwendet werden, einen Patienten als XDR-TB definiert, und eine Resistenz gegen eine

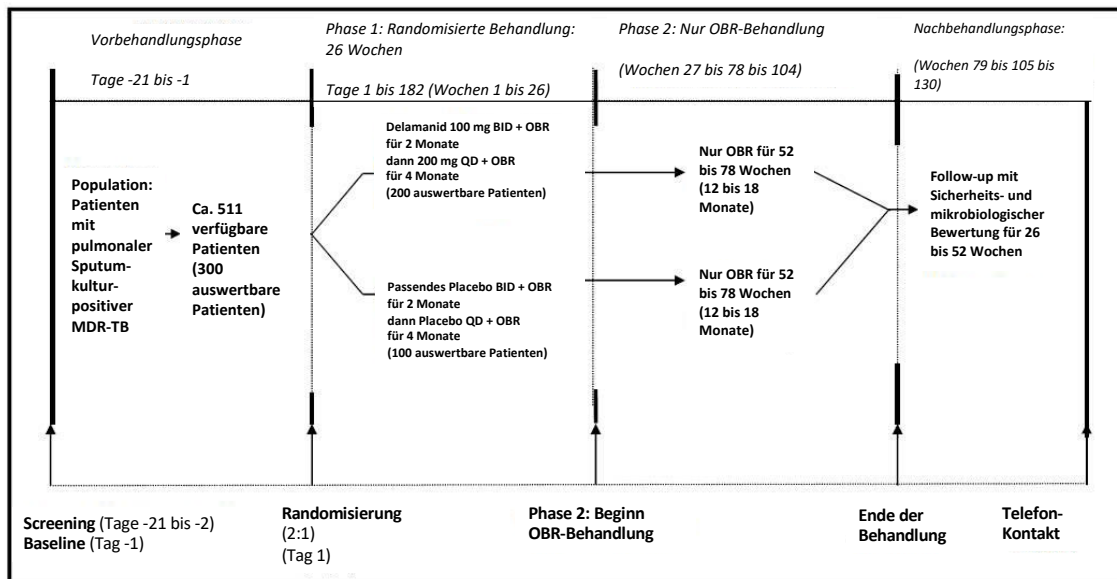
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gruppe, aber nicht die andere, eine Prä-XDR-TB darstellt.</p> <p>3. Auswirkungen der radiologischen Befunde bei Studienbeginn (keine Kavitation; einseitig; oder beidseitig auf dem Thorax-Röntgenbild) auf den SCC-Status in Monat 6.</p> <p>4. Auswirkungen der vorherigen Behandlungsgeschichte basierend auf den Anti-TB-Medikamentengruppen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Alle auf dem CRF aufgezeichneten UEs werden nach SOC und PT gemäß MedDRA Version 16.1 (oder einer späteren Version, falls diese während der Studie aktualisiert wird) klassifiziert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Zusätzlich werden Subgruppenanalysen basierend auf Datensätzen von ITT- und PP-Proben (ITT- und PP-Datensätze) nach ähnlicher Verarbeitung fehlender Sputumkulturdaten für den primären und andere Wirksamkeits-SCC-Endpunkte durchgeführt, um die Sensitivität der Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse in Bezug auf fehlende Sputumkulturdaten über die Analysestichproben hinweg zu bewerten.</p> <p>Der primäre Endpunkt (d. h. die Zeit bis zum Auftreten von SCC während der 6-monatigen Intensivbehandlungsphase) auf Basis der MITT-Stichprobe (MGIT) wird innerhalb jeder Kategorie nach den folgenden demographischen und charakteristischen Ausgangsfaktoren analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (<40 oder >=40 Jahre) - Geschlecht (männlich, weiblich) - Ethnie (weiß, schwarz, asiatisch, andere) - Ethnizität (hispanisch, nicht hispanischer Herkunft) - Region (Südostasien, Europa/Mittelmeerraum, Südamerika und Afrika) - Röntgenbefund bei Studienbeginn (keine Kavitation; einseitig; oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beidseitig auf dem Röntgenbild des Brustkorbs)</p> <ul style="list-style-type: none"> - TB-Erkrankungsstatus bei Studienbeginn (MDR; prä-XDR; XDR)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unter der Tabelle (Abbildung 6)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<p>ITT-Stichprobe:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) DLM+OBR: n = 341 PLC+OBR: n = 170 b) DLM+OBR: n = 288 PLC+OBR: n = 142 c) DLM+OBR: n = 226 PLC+OBR: n = 101
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>DLM+OBR: Studienabbruch n = 33, davon:</p> <ul style="list-style-type: none"> UE: n = 10 Für Follow-up verloren: n = 1 Erfüllte Protokoll-Abbruchkriterien: n = 2 Patient wurde vom Prüfarzt von der Teilnahme zurückgezogen: n = 3 Einverständnis von Teilnehmer zurückgezogen: n = 17 <p>PLC+OBR: Studienabbruch n = 15, davon:</p> <ul style="list-style-type: none"> UE: n = 4 Für Follow-up verloren: n = 1 Erfüllte Protokoll-Abbruchkriterien: n = 1 Patient wurde vom Prüfarzt von der Teilnahme zurückgezogen: n = 4 Einverständnis von Teilnehmer zurückgezogen: n = 5
14	Aufnahme / Rekrutierung	Keine Angaben
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Wie im Studien-Flowchart in Abbildung 6 dargestellt, umfasste die Studie folgende Zeiträume:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorbehandlungszeitraum (21 Tage: Tage -21 bis -1): Screening und Baseline-Sicherheit und EKG-Untersuchung sowie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mikrobiologische Grunduntersuchung.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeitraum 1: Intensiver Behandlungszeitraum, Delamanid + OBR oder Placebo + OBR (6 Monate: Wochen 1 bis 26): Randomisierte Zuweisung der Patienten zur täglichen Verabreichung von OBR (gemäß WHO-Behandlungsrichtlinien und nationalen Behandlungsnormen) und entweder täglichem Delamanid oder Placebo für 6 Monate; regelmäßige Sicherheitsuntersuchungen einschließlich EKGs, mikrobiologische Untersuchungen und PK-Proben. - Patienten, die zur Behandlung von MDR-TB auf Moxifloxacin gesetzt wurden, wurden zunächst für mindestens 10 Wochen während der Intensivbehandlungsphase stationär aufgenommen, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten und um Veränderungen der QTcF zu überwachen. - Eine Subpopulation von MDR-TB-Patienten, die mit HIV koinfiziert waren, wurde in diese Studie aufgenommen. Die Patienten dieser Subpopulation wurden zunächst für mindestens 10 Wochen während des Intensivbehandlungszeitraums zur Überwachung des inflammatorischen Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS), zur Bewertung der Toxizität der gleichzeitigen Behandlung mit antiretroviralen und MDR-TB-Medikamenten, zur Überwachung der Compliance und zur spärliche Probenahme für Populations-PK. Patienten mit MDR-TB und HIV-Koinfektion mussten ein ICF unterschreiben, das zusätzliche Blutentnahmen für die CD4-Zählung, Viruslast, HIV-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Resistenztests und Blutspiegel von Efavirenz nach Bedarf.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeitraum 2: Fortsetzungsbehandlungszeitraum (variable Dauer von 12 bis 18 Monaten: Monat 7 bis Monat 24): Verabreichung von OBR allein für 12 bis 18 Monate (gemäß gemäß WHO-Richtlinien und nationalen Behandlungsnormen); regelmäßige Sicherheitsbeurteilungen, mikrobiologische Untersuchungen und PK-Proben. - Nachbeobachtungszeit (6 bis 12 Monate: von Monat 19 bis Monat 24 bis zum Ende von Monat 30): Sicherheits- und mikrobiologische Beurteilungen für 6 bis 12 Monate am Ende der voraussichtlichen 18- bis 24-monatigen Gesamtbehandlungsdauer (die 6-monatige Intensivbehandlungszeitraum plus 12- bis 18-monatiger Fortsetzungsbehandlungszeitraum) um einen Rückfall/Wiederauftreten von MDR-TB zu beurteilen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres geplantes Studienende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



BID: Bis in die (2 x täglich); MDR-TB: Multidrug-resistent tuberculosis; OBR: Optimized background treatment regimen; QD: 1 x täglich

Abbildung 6: Flow-Chart Studie 242-09-213

Methodik der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-117 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-117 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 242-07-208

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	Eine multizentrische, unkontrollierte, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von oral verabreichtem OPC-67683 in einer Dosierung von 100 mg BID mit optionaler Titration auf 200 mg BID über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten bei Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose.
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<p>Hintergrund</p> <p>Seit der Einführung von Rifampicin und Pyrazinamid in den späten 1960er und frühen 1970er Jahren wurde kein neues Anti-TB-Mittel mit einem neuartigen Wirkmechanismus auf den Markt gebracht. Als Teil einer koordinierten globalen Antwort auf die MDR-TB und die HIV-assoziierte TB-Epidemie sowie das Auftreten von extensiv arzneimittelresistenter TB (definiert als MDR-TB, die auch gegen Fluorchinolone und injizierbare Wirkstoffe resistent ist), haben die WHO und die internationale Gemeinschaft eine beschleunigte Entwicklung neuer Anti-TB-Medikamente gefordert.</p> <p>Studie</p> <p>Phase-I-Studien zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik (PK) von Einzel- und Mehrfachdosen von Delamanid bei gesunden Patienten wurden bereits abgeschlossen. Darüber hinaus wurden erste Phase-II-Studien zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, PK, frühen bakteriziden Aktivität und erweiterten frühen bakteriziden Aktivität von Delamanid bei Patienten mit medikamentenempfindlicher pulmonaler TB durchgeführt. Der nächste Schritt in der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Entwicklung dieses potenziellen neuen Anti-TB-Medikaments war die Durchführung einer Phase-II-Studie, in der die Sicherheit, Wirksamkeit und PK von Delamanid bei MDR-TB-Patienten in Kombination mit einem optimierten Multi-Drug-Background-Regime (OBR) für MDR-TB untersucht wurde. Die Studie 242-07-204 (bezeichnet als Studie 204) wurde entwickelt, um dieses Ziel zu erreichen. Studie 204 untersuchte 2 Dosen von Delamanid und Placebo, die zweimal täglich (BID) über 56 Tage oral verabreicht wurden. Studie 242-07-208 (bezeichnet als Studie 208), die vorliegende Open-Label-Erweiterungsstudie, wurde konzipiert, um Delamanid 100 mg, verabreicht mit OBR, oder Delamanid 200 mg BID, verabreicht mit OBR (wenn der Patient auf die höhere Dosis von Delamanid titriert wurde), oral verabreicht für bis zu 6 Monate über die Exposition in Studie 204 hinaus zu untersuchen. Die Studie 208 lieferte Daten zur Langzeitsicherheit von Delamanid sowie Zugang zu Delamanid für Patienten, die die Studie 204 abgeschlossen hatten und bei denen die Prüfarzte der Meinung waren, dass sie von einer zusätzlichen (oder ersten) Exposition mit Delamanid profitieren könnten.</p>
Methoden		
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden • Studiendauer • Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung 	<p><u>Studienort</u> Diese Studie wurde an 213 Patienten in 14 Studienzentren in den folgenden 7 Ländern durchgeführt: Philippinen, Lettland, Estland, Südkorea, Peru, China und Japan.</p> <p><u>Studiendauer</u> 26.03.2009 bis 27.10.2011</p> <p><u>Rekrutierung</u> Alle 434 Patienten, die die Studie 204 abgeschlossen hatten, waren für diese Studie geeignet, wenn für sie noch ein potenzieller klinischer Nutzen bestand und alle Einschlusskriterien Kriterien und keine Ausschlusskriterien erfüllt waren.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u> 1. Konnten vor allen prüfungsbezogenen Verfahren eine schriftliche, informierte Einwilligung geben. 2. Männliche oder weibliche Patienten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie 242-07-204 zwischen 18 und einschließlich 64 Jahre alt waren. Patienten, die zum Zeitpunkt der Einschreibung in die Studie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>204 64 Jahre alt waren und aktuell 65 Jahre alt waren, waren für diese Studie zugelassen.</p> <p>3. Patienten, die die Studie 242-07-204 abgeschlossen haben.</p> <p>4. Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes das Potenzial für einen klinischen Nutzen durch die Anwendung von OPC-67683 hatten.</p> <p>5. Patienten, die in der Lage waren, Sputum für eine Mykobakterienkultur zu produzieren, oder die in der Lage waren, durch Induktion produziertes Sputum zu generieren.</p> <p>6. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Urin-Schwangerschaftstest vorweisen und sich verpflichten, während der gesamten Studienteilnahme und bis 22 Wochen nach der letzten Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden (z. B. zwei der folgenden Maßnahmen: Tubenligatur, Vaginaldiaphragma, Intrauterinpeessar, orale Kontrazeptiva, Verhütungsimplantat, kombiniertes hormonelles Pflaster, kombiniertes injizierbares Kontrazeptivum oder Depot-Medroxyprogesteronacetat).</p> <p>7. Männliche Patienten mussten zustimmen, während der gesamten Studienteilnahme und für 30 Wochen nach der letzten Dosis eine adäquate Verhütungsmethode (Doppelbarriere) anzuwenden.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>1. Es waren mehr als 30 Tage vergangen, seit der Patient an der Studie 242-07-204 teilgenommen hatte, oder es waren mehr als 30 Tage vergangen, seit das Studienzentrum des Patienten in diese Studie aufgenommen wurde, je nachdem, was später eintrat.</p> <p>2. Eine Allergie gegen Nitro-Imidazole oder Nitro-Imidazol-Derivate zu irgendeinem Zeitpunkt in der Vorgeschichte.</p> <p>3. Verwendung der in Abschnitt 5.4.7 des CSR aufgeführten Medikamente, einschließlich: Verwendung von Amiodaron zu irgendeinem Zeitpunkt während der letzten 12 Monate, Verwendung anderer Antiarrhythmika in den letzten 30 Tagen und Verwendung bestimmter anderer Medikamente, einschließlich bestimmter Antidepressiva, Antihistaminika und Makrolide in den letzten 14 Tagen vor Beginn der Studie.</p> <p>4. Jedwede aktuelle schwerwiegende Begleiterkrankungen oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nierenfunktionsstörungen, gekennzeichnet durch Serumkreatininwerte ≥ 265 mol/l oder Leberfunktionsstörungen, gekennzeichnet durch ALT- und/oder AST-Werte, die das Dreifache der oberen Grenze des Laborreferenzbereichs der Screening-Laboregebnisse betragen.</p> <p>5. Aktuelle klinisch relevante Veränderungen im EKG (zwischen der Beurteilung an Tag 56 der Studie und dem Ausgangswert), wie z. B. ein atrioventrikulärer (AV-)Block, eine Verlängerung des QRS-Komplexes über 120 msec (sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten) oder ein QTcF-Intervall über 450 msec bei männlichen Patienten und 470 msec bei weiblichen Patienten.</p> <p>6. Aktuelle klinisch relevante kardiovaskuläre Störungen wie Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, unkontrollierter oder schlecht kontrollierter Bluthochdruck, Arrhythmie, Tachyarrhythmie oder Zustand nach Myokardinfarkt.</p> <p>7. Alle Patienten mit bekannter oder gemeldeter signifikanter psychiatrischer Vorgeschichte.</p> <p>8. Bei Patienten mit HIV-Infektion: CD4-Zellzahl $< 350/\text{mm}^3$ oder unter aktueller Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten gegen HIV-Infektion.</p> <p>9. Karnofsky-Score < 50 % bei stationärer Behandlung und < 60 % bei nicht stationärer Behandlung.</p> <p>10. Aktuelle Erkrankungen oder Zustände, bei denen die Anwendung von Nitro-Imidazolen oder Nitro-Imidazol-Derivaten kontraindiziert war.</p> <p>11. Hinweise auf klinisch signifikante metabolische, gastrointestinale, neurologische, psychiatrische oder endokrine Erkrankungen, Malignität oder andere Abnormalitäten (außer der zu untersuchenden Indikation).</p> <p>12. Bekannter oder vermuteter Alkoholmissbrauch, d. h. Missbrauch, der nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit oder Kooperation des Patienten gefährdete.</p> <p>13. Verabreichung eines Studienmedikaments innerhalb eines Monats vor Besuch 1, außer OPC 67683, das als Studienmedikament in der Studie 242-07-204 verabreicht wurde.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14. Schwangere, stillende Patienten oder Patienten, die innerhalb des in der Einwilligungserklärung beschriebenen Zeitrahmens planen, ein Kind zu bekommen oder zu zeugen.</p> <p>15. Kürzliche Einnahme von Methadon, Benzodiazepinen, Kokain, Amphetamin/Methamphetamin, Tetrahydrocannabinol, Barbituraten und Opiaten, wie in einem Urin-Drogenscreening festgestellt, es sei denn, es wurde nachgewiesen, dass das positive Drogenscreening das Ergebnis von zugelassenen Medikamenten oder Produkten war, die von einem Arzt für eine nicht missbrauchsbezogene Indikation verschrieben wurden.</p> <p>16. Jede Erkrankung, die den Patienten nach dem Urteil des Prüfers zu einem ungeeigneten Kandidaten für die klinische Prüfung machte oder den Patienten daran hindern konnte, zuverlässig am gesamten Verlauf der klinischen Prüfung teilzunehmen.</p>
4	Intervention	<p><u>Interventionen:</u></p> <p>Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine Anfangsdosis von Delamanid 100 mg BID, mit der Option, nach einem anfänglichen Krankenhausaufenthalt von 2 Wochen auf 200 mg BID zu titrieren, basierend auf dem Ermessen der Prüfarzte. Alle Patienten erhielten OBR in Kombination mit ihrer Dosis Delamanid.</p> <p>Bei der Entwicklung der OBR für die Behandlung von MDR-TB-Patienten wurden in der Regel die folgenden Zweitlinien-Medikamente verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Amikacin Capreomycin Cycloserin Ethambutol Ethionamid Prothionamid Gatifloxacin Levofloxacin Kanamycin Ofloxacin Paraaminosalicylsäure Pyrazinamid Streptomycin.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p><u>Primäre Studienziele:</u> Das primäre Ziel dieser Studie war es, erweiterte Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten für eine längerfristige Exposition mit Delamanid für bis zu 6 zusätzliche Monate über die Exposition der Patienten mit Delamanid in Studie 242-07-204 hinaus zu erhalten.</p> <p><u>Zusätzliche Studienziele:</u> Das sekundäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Delamanid in einer Dosierung von 100 mg BID und 200 mg BID (für Patienten, die auf die höhere Dosis titriert wurden), oral verabreicht in Kombination mit OBR (entwickelt und verabreicht gemäß den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation [WHO]) für eine Expositionsdauer von bis zu 6 Monaten bei Patienten, die die Studie 242-07-204 (im Folgenden Studie 204) abgeschlossen hatten. Außerdem sollte diese Studie einen zusätzlichen Zugang zu Delamanid für Patienten bieten, die weiterhin einen klinischen Nutzen aus der Delamanid-Behandlung hatten, oder einen erstmaligen Zugang zu Delamanid für Patienten, die in Studie 204 Placebo erhalten hatten.</p>
6	Zielkriterien Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen	<p><u>Primäre Wirksamkeitsmessgrößen</u> Die folgenden Sicherheitsparameter wurden bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur und Körpergewicht). - Standard-12-Kanal-EKG. - Hämatologie, Chemie und Urinuntersuchung - Audiometrie - Sehschärfe - Neurologische und psychiatrische Beurteilungen - Gerinnung (Prothrombinzeit [PT] und aktivierte partielle Thromboplastinzeit [aPTT]) - Kortisol - Schilddrüsenfunktionstests - Einnahme von Begleitmedikamenten - Unerwünschte Ereignisse (UEs) und sofort meldepflichtige Ereignisse (IREs), wie vom Prüfarzt beobachtet oder vom Patienten berichtet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <p>Die bewerteten Wirksamkeitsendpunkte sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Responder unter Verwendung des Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) Kultursystems. - Anteil der Responder unter Verwendung eines festen Nährmediums. - Anteil der Non-Responder unter Verwendung des Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) Kultursystems. - Anteil der Non-Responder unter Verwendung eines festen Nährmediums. - Anteil der Sustained Converter unter Verwendung des MGIT-Kultursystems. - Anteil der Sustained Converter, unter Verwendung eines festen Nährmediums. - Anteil der New Converter unter Verwendung des Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) Kultursystems. - Anteil der New Converter, unter Verwendung eines festen Nährmediums. - Anteil der Non-Converter unter Verwendung des Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) Kultursystems. - Anteil der Non-Converter, unter Verwendung eines festen Nährmediums. - Anteil der Reverter unter Verwendung des Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) Kultursystems. - Anteil der Reverter, unter Verwendung eines festen Nährmediums. - Anteil der Patienten, die während der Behandlung bei einem beliebigen Besuch eine Resistenz gegen Delamanid entwickeln.
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	Dies war die erste unkontrollierte Phase-II-Studie für Delamanid bei Patienten mit pulmonaler Sputumkultur-positiver MDR-TB. Es wurden keine formalen Berechnungen der Stichprobengröße durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle Patienten, die die Studie 204 abgeschlossen hatten, waren für diese Studie geeignet, wenn sie alle übrigen Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten. Es wurde erwartet, dass etwa 250 Patienten an dieser Erweiterungsstudie teilnehmen würden, und es wurden insgesamt 213 Patienten eingeschlossen.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Nicht zutreffend, da offene Studie.
9	Verblindung	Nicht zutreffend, da offene Studie.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	Kleinste statistische Einheit: Patient.
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p>	<p>Alle Datenverarbeitungen, Zusammenfassungen und Analysen wurden mit der Version 9.1.3 des statistischen Softwarepakets SAS durchgeführt. Die Patienten wurden nach der längsten Dauer der während der Studie verabreichten Delamanid-Dosis gruppiert. Wenn nicht anders angegeben, werden die Daten unter Verwendung der folgenden Behandlungsgruppenbezeichnungen in der dargestellten Reihenfolge dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Delamanid (DLM) 100 mg BID + OBR - Delamanid (DLM) 200 mg BID + OBR <p>Alle gesammelten Daten werden in Auflistungen nach Behandlungsgruppe, Zentrum, Patient, Beurteilung und Besuch (wo zutreffend) dargestellt, sofern nicht anders angegeben. Die Daten werden in zusammenfassenden Tabellen nach Behandlungsgruppe oder als Gesamtgruppe und nach Besuch (sofern zutreffend) dargestellt. Die Kategorie "Fehlend" wird dargestellt, wenn die Anzahl der fehlenden Daten für mindestens eine Behandlungsgruppe größer als Null ist.</p> <p>Deskriptive zusammenfassende Statistiken für kontinuierliche Variablen beinhalteten die Anzahl der Patienten/Beobachtungen (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Spanne. Deskriptive zusammenfassende Statistiken für kategoriale Variablen umfassten Häufigkeitszahlen und Prozentsätze (n [%]). Sofern in den Tabellen nicht anders angegeben, war der Nenner für die</p>

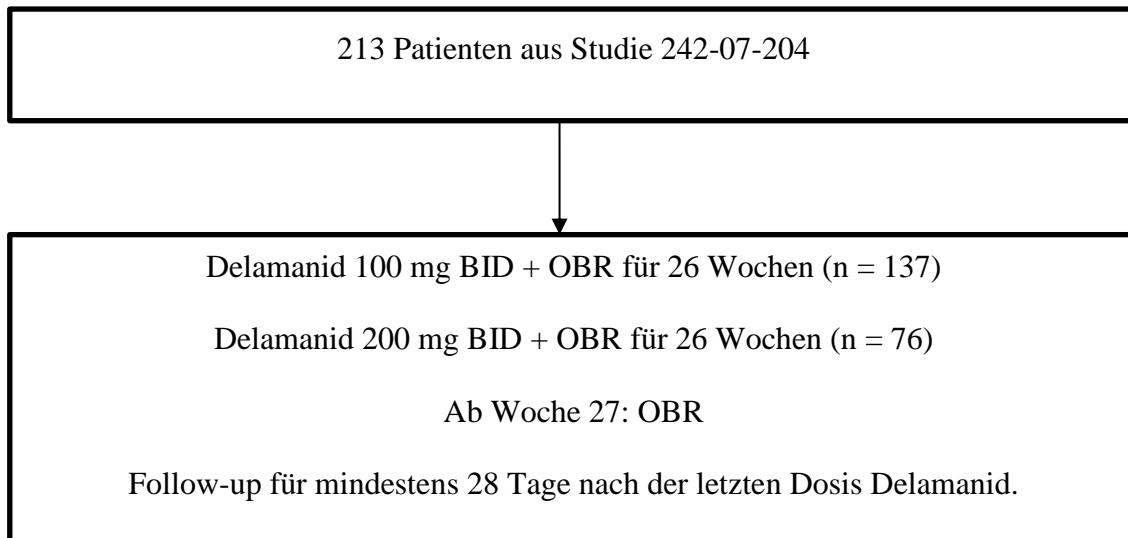
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prozentberechnungen die Anzahl der Patienten in der Analysepopulation.</p> <p>Daten werden als JJJJ-MM-TT angezeigt.</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, wurde der Ausgangswert für eine Variable als die letzte Beobachtung vor der ersten Dosis von Delamanid definiert, einschließlich des Screening-Wertes oder eines Wertes von einem ungeplanten Besuch, falls erforderlich. Der Ausgangswert für diese Studie war der Abschlussbesuch der Studie 204 (Tag 84) für Patienten, die den Ausgangswert innerhalb von 7 Tagen nach Abschluss der Studie 204 erreichten.</p> <p>Alle Daten wurden anhand der geplanten Studienbesuche analysiert, wie sie im Bewertungsschema und im eCRF definiert sind. Für die Zusammenfassung und Analyse wurden keine Besuchsfenster verwendet.</p>
Ergebnisse		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unter der Tabelle (Abbildung 7)
13	Aufnahme / Rekrutierung	<p>Vorbehandlungszeitraum:</p> <p>Die Einverständniserklärung und das Screening begannen bei jedem Patienten am Tag 56 der Studie 204 oder danach und wurden fortgesetzt, bis der Patient für die Aufnahme in diese Studie geeignet war oder als Screening-Fehler eingestuft wurde. Die Baseline konnte frühestens am Tag der Abschlussuntersuchung (Tag 84) der Studie 204, spätestens 30 Tage nach Abschluss des Patienten an Tag 84 der Studie 204 oder 30 Tage (90 Tage für Prüfbzentren in Peru oder auf den Philippinen), nachdem das Prüfbzentrum des Patienten nach der Genehmigung durch die nationalen Behörden mit der Rekrutierung in diese Studie begonnen hatte, erfolgen, je nachdem, welcher Zeitpunkt später lag. Die Verlängerung der Frist für die Patientenaufnahme von 30 auf 90 Tage ab Studienbeginn wurde durch länderspezifische Änderungen in Peru und auf den Philippinen gewährt, um eine höhere Zahl von Patienten aufnehmen zu können. Die Prozeduren der Abschlussuntersuchung der Studie 204, die mit den Prozeduren der Ausgangsuntersuchung in dieser Studie übereinstimmten, wurden nicht wiederholt, wenn die Ausgangsuntersuchung der Patienten in Studie 208 innerhalb von 7 Tagen nach der Abschlussuntersuchung der Studie 204 stattfand. Patienten, die mehr als</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		8 Tage nach Abschluss der Untersuchung an Tag 84 der Studie 204 in diese Studie aufgenommen wurden (und die die Baseline-Verfahren abgeschlossen haben), mussten alle Baseline-Verfahren für diese Studie abschließen.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Die detaillierte Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.1. Die Mehrheit der in diese Studie aufgenommenen Patienten war männlich (70,9 %) und die meisten Patienten kamen aus Asien (58,2 %). Das Durchschnittsalter betrug 36,9 Jahre mit einer Spanne von 18 bis 64 Jahren. Der mittlere BMI lag bei 21,08 kg/m ² mit einer Spanne von 13,1 bis 46,7 kg/m ² . Insgesamt lag bei 50,7 % der Patienten zu Beginn der Untersuchung eine Kavitation vor. Die meisten Patienten hatten normale Sehschärfenergebnisse (55,0 %), und die meisten Patienten hatten anormale Audiometrie-Ergebnisse (58,8 %).
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Wirksamkeitsanalyse-Population: DLM 100 mg BID + OBR: n = 132/137 DLM 200 mg BID + OBR: n = 73/76 Sicherheitsanalyse-Population: DLM 100 mg BID + OBR: n = 137/137 DLM 200 mg BID + OBR: n = 76/76
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Die detaillierte Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.3. o Die Treatment Responder unter Verwendung von MGIT umfassten 78 % der Patienten und unter Verwendung von festem Nährmedium 82 % der Patienten. o Der Prozentsatz der Treatment Responder war ähnlich zwischen der Delamanid 100 mg BID + OBR-Gruppe und der Delamanid 200 mg BID + OBR-Gruppe (79,5 %, 105/132 vs. 75,3 %, 55/73, jeweils). o Basierend auf dem MGIT-System waren 69,8 % (143/205) der Patienten Sustained

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Converter und 8,3 % (17/205) der Patienten waren New Converter.</p> <p>o Insgesamt 22,0 % (45/205) der Patienten waren Non-Responder; darunter 11,7 % (24/205) der Patienten, die Reverter und 10,2% (21/205) der Patienten, die Non-Converter waren.</p> <p>o Das Ansprechen auf die Behandlung und die Rückfallraten, die in dieser Studie beobachtet wurden, sagen wahrscheinlich diejenigen voraus, die außerhalb der klinischen Studienumgebung auftreten würden, da die Patienten in erster Linie ambulant behandelt wurden, ohne Einschränkungen ihrer normalen Ernährung oder Routine.</p>
18	Zusätzliche Analysen	<p>LOCF-Population</p> <p>Die Sensitivitätsanalysen für "Sustained Converter", "New Converter", "Non Converter", "Reverter", "Treatment Responder" und "Treatment Non-Responder", die mit dem MGIT-System oder mit festen Nährmedien bestimmt wurden, wurden unter Verwendung von LOCF (last observation carried forward)-Daten durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse auf der Grundlage der Wirksamkeitspopulation robust gegenüber fehlenden Daten sind.</p> <p>In der LOCF-Analyse wurde die LOCF-Methode zur Imputation fehlender Sputumkulturergebnisse verwendet. Allerdings wurde der SCC-Status zu Studienbeginn in der LOCF-Analyse durch Anwendung des mikrobiologischen Imputationsverfahrens zur Behandlung fehlender Sputumkulturergebnisse ermittelt. Wenn ein Kulturergebnis in Woche 6 fehlte, wurde der SCC-Kulturstatus zu Studienbeginn verwendet.</p> <p>Die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsergebnisse, die durch das MGIT-System oder durch feste Nährmedien bestimmt wurden, wurden unter Verwendung der beobachteten Daten der Studienabsolventen wiederholt, um zu beurteilen, ob die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse auf der Grundlage der Wirksamkeitspopulation robust gegenüber fehlenden Daten sind.</p> <p>Eine weitere Subgruppenanalyse zur Beurteilung der Sensitivität der Analyse aufgrund fehlender Daten basierte auf dem Per-Protokoll (PP)-Datensatz - einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Teilmenge des Observed Cases (OC)-Datensatzes, der alle Studienabsolventen enthält, die sich wie geplant an das Protokoll gehalten haben. Die Subgruppenanalyse auf Basis des PP-Datensatzes war nützlich, um mögliche Verzerrungen aufgrund von Patientenabbrüchen und der Einbeziehung von Nicht-MDR-TB-Patienten in die Analysen zu verstehen.</p> <p>Ein mikrobiologisches Imputationsverfahren zur Behandlung fehlender Sputumkulturergebnisse wurde in den OC- und PP-Analysen verwendet.</p>
19	Unerwünschte Wirkungen	<p>Die detaillierte Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.</p> <p>Insgesamt traten bei 93,9 % (200/213) der Patienten behandlungsbedingte UEs auf, und 3,3 (7/213) der Patienten wurden aufgrund von UEs aus der Studie ausgeschlossen. Schwerwiegende UEs wurden bei 11,7 % (25/213) der Patienten berichtet.</p> <p>In dieser Studie wurde ein Todesfall gemeldet. Der Tod war auf ein UE mit rechtsventrikulärem Versagen zurückzuführen und wurde vom Prüfarzt als möglicherweise mit Delamanid in Zusammenhang stehend bewertet.</p>
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



BID: Bis in die (2 x täglich); OBR: Optimized background treatment regimen

Abbildung 7: Flow-Chart Studie 242-07-208

Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 242-10-116

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	Register für die Datenerfassung zur Bestimmung der endgültigen Behandlungsergebnisse von Patienten mit multiresistenter Tuberkulose, die zuvor in Otsuka-Studien zur Bewertung der Behandlung mit OPC-67683 aufgenommen wurden (Abschlussbericht).
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<p>Hintergrund</p> <p>Studie 242-07-204 (im Folgenden als Studie 204 bezeichnet), eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie, die 100 und 200 mg Delamanid zweimal täglich ([BID]; über 2 Monate verabreicht) in Kombination mit einem optimierten Hintergrundregime (OBR) bei Patienten mit pulmonaler, Sputumkultur-positiver MDR-TB untersucht.</p> <p>Studie 242-07-208 (im Folgenden als Studie 208 bezeichnet), eine offene Phase-II-Erweiterungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von 100 und 200 mg Delamanid (BID; verabreicht über 6 Monate) in Kombination mit OBR bei Patienten mit pulmonaler MDR-TB, die die Studie 204 abgeschlossen haben.</p> <p>Studie 242-08-210 (im Folgenden als Studie 210 bezeichnet), eine offene Phase-II-Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie mit eskalierenden Dosen von Delamanid (250, 300, 350 und 400 mg BID) in Kombination mit OBR bei Patienten mit pulmonaler, Sputumkultur-positiver MDRTB.</p> <p>Studie</p> <p>In der Studie 242-10-116 (im Folgenden als Studie 116 bezeichnet) wurden mikrobiologische Daten aus dem Behandlungsverlauf und dem endgültigen Behandlungsergebnis für Patienten mit MDR-TB gesammelt, die in eine der oben aufgeführten Studien eingeschlossen waren. Je nach Verfügbarkeit werden auch definierte klinische Langzeitdaten erhoben.</p>
Methoden		
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden Studiendauer Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur 	<p>Studienort</p> <p>Diese Studie wurde in 9 Ländern (China, Ägypten, Estland, Japan, Korea, Lettland, Peru, Philippinen und den USA) an 425 Patienten in 18 Studienzentren durchgeführt.</p> <p>Studiendauer</p> <p>07.02.2011 bis 21.03.2012</p>

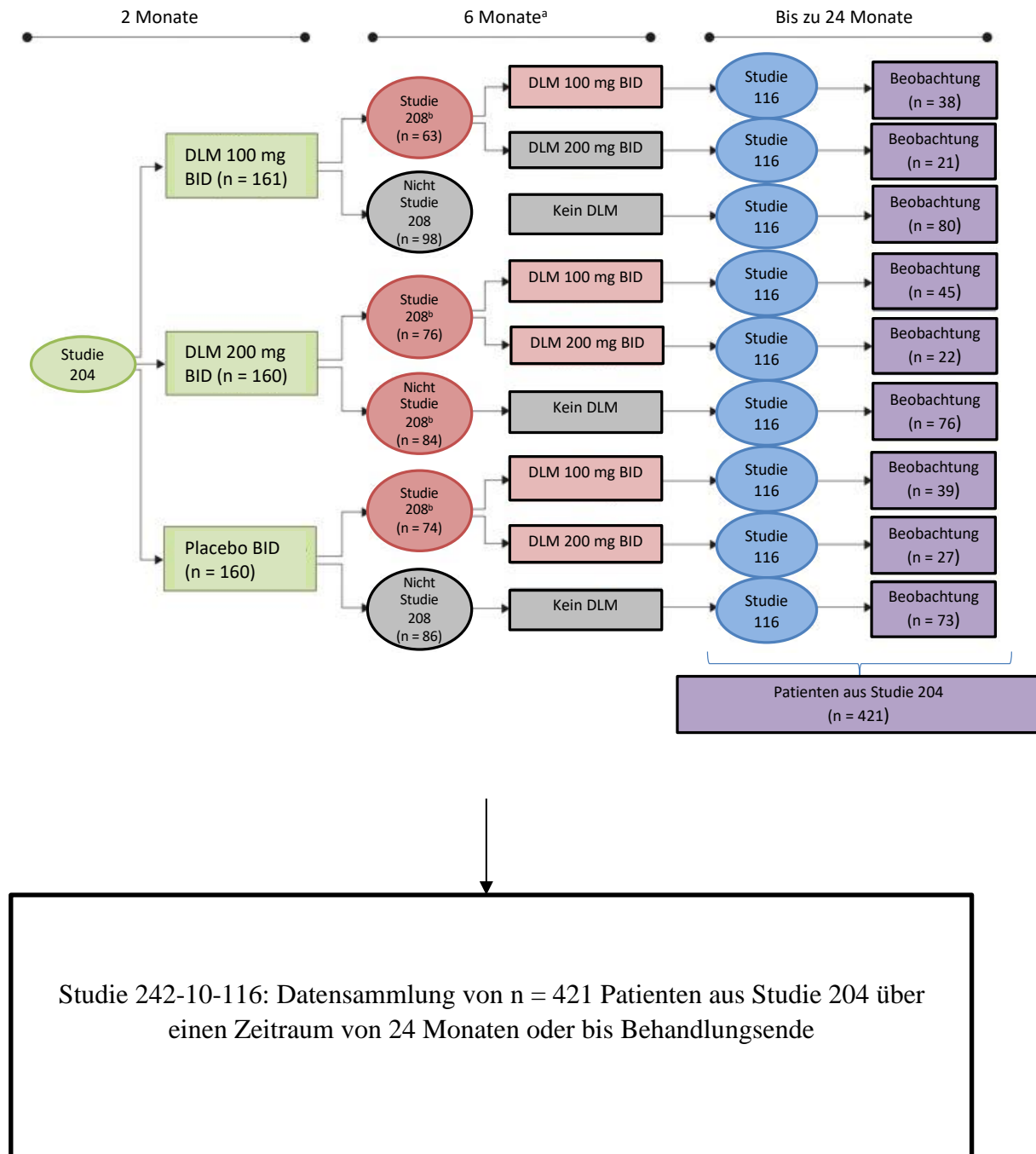
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Stichprobennahme (sampling plan) (z.B. Städte, Kliniken, Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung 	<p><u>Rekrutierung</u></p> <p>Alle Patienten, die die Studie 204 abgeschlossen hatten, waren berechtigt, an einer Open-Label-Studie (Studie 208) teilzunehmen, die eine sechsmonatige Behandlung mit 100 oder 200 mg Delamanid BID in Kombination mit einem OBR vorsah, zusätzlich zu der Behandlung, die die Patienten in Studie 204 erhielten. Bei allen Patienten, die in diese offene Studie eingeschlossen waren, wurde mit der Datenerhebung für Studie 116 nach Abschluss der Teilnahme an Studie 208 begonnen. Die Daten aus dem Zeitraum zwischen dem Abschluss der Studie 204 und der Aufnahme in die Studie 208 wurden retrospektiv erhoben.</p> <p>Die 20 Standorte, die zuvor entweder an Studie 204 oder an Studie 210 teilgenommen hatten, wurden zur Teilnahme an Studie 116 eingeladen. Wenn die kontinuierliche Behandlungsphase in einer anderen Einrichtung stattfand, wurde versucht, diese Einrichtung in die Studie 116 einzubeziehen.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Siehe Studien 204 und 208.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Siehe Studien 204 und 208.</p>
4	Intervention	<p><u>Interventionen:</u></p> <p>In dieser Studie wurden keine Behandlungen angegeben.</p>
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p><u>Studienziel:</u></p> <p>Die Studie 116 wurde konzipiert, um die Ergebnisse am Ende der MDR-TB-Behandlung von Patienten zu bewerten, die zuvor an Otsuka-Studien teilgenommen hatten, die zur Bewertung der SCC während der Intensivphase der MDR-TB-Therapie konzipiert waren.</p> <p>Die Behandlungsergebnisse, wie von der WHO definiert und von den Klinikern, die die Behandlung dieser Patienten leiten, bestimmt, wurden am Ende der Fortsetzungsphase zusammen mit den verfügbaren Sputumkulturdaten, die während der MDR-TB-Behandlung gesammelt wurden, bewertet und interpretiert.</p>
6	Zielkriterien Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen	<p><u>Primäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <p>Basierend auf den verfügbaren mikrobiologischen Daten (Sputumproben und Kulturmethode [Mycobacteria Growth</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Indication Tube (MGIT und festes Kulturmedium]) wurde das endgültige Ergebnis der Patienten gemäß den Definitionen der WHO 2008 bewertet: geheilt, Behandlung abgeschlossen, gestorben, Behandlung nicht erfolgreich, Behandlung abgebrochen.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <p>Zu den erfassten sekundären Variablen gehörten mikrobiologische Untersuchungen, die zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses erhoben wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abstrich durchgeführt [Ja / Nein]; - Abstrich-Ergebnisse [Negativ / Positiv / Unzureichend, nicht interpretierbar]; - Festes Nährmedium durchgeführt [Ja / Nein]; - Festes Nährmedium [LJ / Ogawa / Andere]; - Festmedium-Ergebnis [Negativ für MTB-Komplex / TB-Wachstum 1-9 / TB-Wachstum 1+ (10-100 Kolonien) / TB-Wachstum 2+ (mehr als 100 Kolonien) / TB-Wachstum 3+ (zahlloses oder konfluierendes Wachstum) / Kontaminiert / Unbekannt]; - MGIT durchgeführt [Ja / Nein]; - Ergebnis der MGIT-Kultur [Negativ für MTB-Komplex / Positiv für MTB-Komplex / Kontaminiert / Unbekannt]; - Medikamenten-Empfindlichkeitstest [Empfindlich / Resistent / Nicht durchgeführt].
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	<p>Studie 116 war eine nicht-interventionelle und beobachtende Registerstudie. Eine formale Schätzung des Stichprobenumfangs wurde nicht durchgeführt.</p> <p>425 Patienten an 18 Studienzentren wurden eingeschlossen.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Nicht zutreffend, da Registerstudie
9	Verblindung	Nicht zutreffend, da Registerstudie
10	<p>Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	Kleinste statistische Einheit: Patient.
11	Statistische Methoden	<u>Statistische Methoden</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p>	Dies war eine Beobachtungs-Registerstudie zur Bestimmung der Behandlungsergebnisse von Patienten die im Rahmen von MDR-TB-Behandlungsprogrammen oder in TB-Überweisungskrankenhäusern ohne experimentelle therapeutische Intervention behandelt wurden; daher wurde in dieser Studie keine formale inferentielle Analyse durchgeführt. Stattdessen werden nur deskriptive statistische Analysen, z. B. Punktschätzer und deren 95%-KI für die Endpunkte der Behandlungsergebnisse, angegeben.
Ergebnisse		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unter der Tabelle (Abbildung 8)
13	Aufnahme / Rekrutierung	Die Daten für einen Patienten wurden über einen Zeitraum von 24 Monaten gesammelt, oder bis die Behandlung für MDRTB (OBR) abgeschlossen oder abgesetzt wurde, je nachdem, was zuerst eintrat. Der Beginn der 24 Monate war das Einschreibedatum in Studie 204 oder Studie 210. Die Datenerfassung für Studie 116 begann erst, als die individuelle Teilnahme an der übergeordneten Studie beendet war.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Die detaillierte Darstellung erfolgt in Abbildung 8. Bei den 425 eingeschlossenen Patienten waren die demografischen Merkmale ähnlich wie bei allen Patienten an den teilnehmenden Standorten: Das Durchschnittsalter (\pm SD) betrug 36,1 Jahre (\pm 11,90); die Altersspanne war die gleiche (18 - 63 Jahre); es gab mehr Männer als Frauen (282/425, 66,4 % bzw. 143/425, 33,6 %); und alle bis auf einen Patienten stammten entweder aus Asien (226/425, 53,2 %), anderen Ländern (120/425, 28,2 %) oder waren weiß (78/425, 18,4 %).
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Insgesamt wurden 425 Patienten in die Studie 116 aufgenommen; 421 stammten aus der Studie 204 (87 % aller 481 Patienten aus der Studie 204) und 4 aus der Studie 210 (40 % aller 10 Patienten aus der Studie 210); 6 Patienten aus der Studie 210 nahmen nicht an der Studie 116 teil, da die Standorte in Litauen nicht an dieser Studie teilnahmen. Die meisten Patienten wurden auf den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Philippinen, in Peru und Lettland rekrutiert (144/425, 33,9 %, 123/425, 28,9 % bzw. 54/425, 12,7 %).
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	<p>Die detaillierte Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.</p> <p>Insgesamt erfüllten 73 von 425 Patienten (17,2 %) die Klassifizierung "Fehlerhaft" und 60/425 (14,1 %) die Klassifizierung "Gescheitert". 22 von 425 Patienten (5,2 %) starben.</p> <p>Diese 3 Ergebnisse zusammen ergeben ein nicht-erfolgreiches Behandlungsergebnis von 36,5 % (155/425). Bei den Patienten der Studie 204 erfüllten 17,3 % (73/421) die Klassifizierung "Fehlerhaft", 13,8 % (58/421) erfüllten die Klassifizierung „Gescheitert“, 5,0 % (21/421) starben und 36,1 % (152/421) hatten ein nicht-erfolgreiches Ergebnis.</p>
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend
19	Unerwünschte Wirkungen	Es wurden keine unerwünschten Wirkungen untersucht.
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



BID: Bis in die (2 x täglich); DLM: Delamanid

a: Patienten, die nicht an der Studie 208 teilnahmen, kamen nach Abschluss der Studie 204 für die Teilnahme an der Studie 116 in Frage; b: Die Zeit zwischen dem Abschluss der Studie 204 und dem Beginn der Studie 208 war variabel und hing von den lokalen Genehmigungsverfahren ab.

Abbildung 8: Flow-Chart Studie 242-10-116

Quelle: (Skripconoka et al., 2013)

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 242-12-401

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<p><u>Hintergrund</u></p> <p>Der Hauptgrund für den Einsatz von Delamanid im Rahmen des "compassionate use" ist humanitärer Natur: Unterstützung von Patienten mit MDR-TB, bei denen die verfügbaren Behandlungsmethoden versagt haben und die verbleibenden Behandlungsmöglichkeiten höchstwahrscheinlich unwirksam sind.</p> <p>Das Otsuka Delamanid Compassionate Use (CU)-Programm 242-12-401 begann 2014 als Teil einer globalen Zugangsinitiative in Zusammenarbeit mit dem Global TB Consilium, Ärzte ohne Grenzen und Partners in Health.</p> <p><u>Studie</u></p> <p>Dieser Bericht fasst Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zusammen, die im Rahmen dieses Programms vom 01.02.2014 bis zum 30.11.2019 gesammelt wurden.</p>
Methoden		
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden Studiendauer Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung 	<p><u>Studienort</u></p> <p>Das CU-Programm wurde in 20 Ländern durchgeführt (siehe Tabelle 4-85).</p> <p><u>Studiendauer</u></p> <p>01.02.2014 bis 30.11.2019</p> <p><u>Rekrutierung</u></p> <p>keine Angaben</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>1) Patienten mit MDR-TB mit begrenzten therapeutischen Möglichkeiten;</p> <p>2) Männliche und weibliche Patienten im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mehr als 20 kg;</p> <p>3) Patienten, die nicht an einer laufenden klinischen Studie mit Delamanid teilnehmen können;</p> <p>4) Patienten, die eine Tuberkulosebehandlung und -versorgung in einer Gesundheitseinrichtung erhalten, die die Mindestanforderungen für die Standortwahl erfüllt;</p> <p>5) Ein geeignetes Kombinationsschema, das vom behandelnden Arzt in Übereinstimmung mit den nationalen Empfehlungen und den Empfehlungen der WHO für die Behandlung von MDR-TB erstellt wurde (Beachten Sie, dass die endgültige Entscheidung über die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zusammensetzung eines geeigneten Kombinationsschemas neben Delamanid dem behandelnden Arzt vor Ort überlassen wird).</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>1) Jegliche vorherige (während der letzten 6 Monate) oder gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von MDR-TB: PNU-100480/Sutezolid, SQ-109, Pa-824, AZD 5847, TBA-354, CPZEN-45, DC-159a, SQ-609, SQ-641, BTZ 043, Q201, SPR 10199, Perchlozone.</p> <p>2) Gegenanzeigen für die Anwendung von Delamanid, wie in Abschnitt 4.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) angegeben:</p> <p>a. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation aufgeführten Hilfsstoffe</p> <p>b. Serumalbumin < 2,8 g/dL</p> <p>c. Einnahme von Arzneimitteln, die starke Induktoren von CYP3A sind (z.B. Carbamazepin);</p> <p>3) Frühere Behandlung mit Delamanid;</p> <p>4) QTcF bei Studienbeginn > 500 msec oder > 450 msec bei gleichzeitiger Verabreichung von Bedaquilin;</p> <p>5) Serumkalium (K⁺), Magnesium (Mg⁺⁺) oder Kalzium (Ca⁺⁺) außerhalb des Normalbereichs bei Studienbeginn;</p> <p>6) <2 aktive oder wahrscheinlich aktive Medikamente (Delamanid nicht mitgezählt), die in das vorgeschlagene optimierte Hintergrundregime aufgenommen werden sollen, basierend auf der jüngsten Prüfung der Empfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln und/oder der Behandlungsgeschichte.</p>
4	Intervention	<p><u>Interventionen</u></p> <p>Die Patienten des Compassionate-Use-Projekts erhalten Delamanid (100 mg zweimal täglich bei einem Körpergewicht von ≥ 35 kg; 50 mg zweimal täglich bei einem Körpergewicht von > 20 kg und < 35 kg) als Teil eines geeigneten Kombinationsschemas für 24 Wochen; danach wird die Behandlung nur mit dem geeigneten Kombinationsschema fortgesetzt. Das geeignete Kombinationsschema wird vom behandelnden Arzt im Einklang mit den nationalen und WHO-Empfehlungen für die Behandlung von MDR-TB festgelegt.</p>
5	Zielsetzungen	<u>Studienziele</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Spezifische Studienziele und Hypothesen	Frühzeitiger Zugang zu Delamanid für Patienten mit MDR-TB mit begrenzten therapeutischen Möglichkeiten.
6	Zielkriterien Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen	<u>Primäre Ergebnisvariablen</u> Kulturdaten wurden am Ende der 24-wöchigen Delamanid-CU nach Angaben der behandelnden Ärzte erhoben. Alle Nebenwirkungen, die dem PV-Team von Otsuka während der Therapie und danach gemeldet wurden, wurden auf ihre Schwere, ihren Schweregrad und ihren Zusammenhang (Kausalität) mit Delamanid untersucht.
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	keine Angaben
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Nicht zutreffend (offene Studie)
9	Verblindung	Nicht zutreffend (offene Studie)
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme	<u>Statistische Methoden</u> Für alle Patienten, die eine Behandlung mit Delamanid begonnen hatten, wurden deskriptive Statistiken zur Datenauswertung erstellt. <u>Handhabung fehlender Daten</u> keine Angaben.
Ergebnisse		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<u>Behandlungsphase</u> Siehe Abbildung 9 unter der Tabelle
13	Aufnahme / Rekrutierung	keine Angaben
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Die Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.1. Die Patienten waren im Durchschnitt 35 Jahre alt (Altersspanne 6-76 Jahre), die Mehrheit von ihnen war männlich (61 %, 124/202). Von den 202 Patienten waren 17 % (34/202) Kinder im Alter zwischen 6 und 17 Jahren. 94 % (189/202) der Patienten hatten ausschließlich pulmonale TB, während die restlichen 6 % (13/202) eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		extra-pulmonale Beteiligung hatten, wie z. B. eine Beteiligung des zentralen Nervensystems, der Lymphknoten, des Kehlkopfs und der Knochen [7 von 13 Patienten hatten sowohl eine pulmonale als auch eine extra-pulmonale Erkrankung]. Etwa 85 % (171/202) der Patienten waren bei Studienbeginn kulturpositiv.
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Im Laufe dieses Programms gingen bei Otsuka 284 CU-Anträge für Delamanid ein, von denen 238 genehmigt wurden, während andere entweder die Zulassungskriterien nicht erfüllten oder für die keine mikrobiologischen Daten vorlagen oder die Behandlung nicht eingehalten hatten (laut Angaben des behandelnden Arztes) oder vom behandelnden Arzt zurückgezogen wurden. 202 Patienten (10 % MDR-, 27 % Prä-XDR- und 61 % XDR-TB) aus 20 Ländern wurden in das Delamanid-CU-Programm aufgenommen und erhielten Delamanid mit OBR.
17	Ergebnisse und Schätzmethode	Die Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.3.1. Behandlungsergebnis Von den Patienten, die bei der Aufnahme in die Studie kulturpositiv waren und die 24-wöchige Delamanid-Behandlung abschlossen, wiesen 79% (116/147) nach 24 Wochen ein negatives Kulturergebnis auf. 15% (22/147) der Patienten blieben kulturpositiv, während die Ergebnisse für 6% (9/147) der Patienten nicht verfügbar waren.
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend
19	Unerwünschte Wirkungen	Die detaillierte Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.3.3. Kurzzusammenfassung der unerwünschten Ereignisse Die am häufigsten gemeldeten UEs waren 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a:	nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)	

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Studie 242-12-401: Datenreport von n = 202 Patienten (davon 34 (17 %) Kinder) im Compassionate Use-Programm über einen Zeitraum von 24 Wochen oder bis Behandlungsende

Abbildung 9: Flow-Chart Studie 242-12-401

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 242-07-204

Studie: 242-07-204

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report 242-07-204	CSR_242-07-204
	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die doppelte Verblindung wurde während der gesamten Studiendauer durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten. Das Studienmedikament wurde so verpackt, dass jeder Patient unabhängig von der Zuordnung zur Behandlungsgruppe eine identische Anzahl von Tabletten erhielt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Studie war die Liste mit den Behandlungszuweisungen nur für einen unabhängigen Biostatistiker zugänglich. Mit Ausnahme von Notfällen, in denen die Verblindung aufgehoben wurde, blieben die Patienten, das Personal der Prüfstelle, die Mitarbeiter des OPDC und alle anderen Mitarbeiter der Studie hinsichtlich der Identität der Behandlungszuweisungen verblindet, bis jeder Patient die Behandlung in der Studie abgeschlossen hatte und die Datenbank geschlossen wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie entspricht den Standards einer randomisierten kontrollierten Studie. Eine Verblindung sowohl der Patienten als auch des behandelnden und auswertenden Personals war gegeben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die doppelte Verblindung wurde während der gesamten Studiendauer durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten. Das Studienmedikament wurde so verpackt, dass jeder Patient unabhängig von der Zuordnung zur Behandlungsgruppe eine identische Anzahl von Tabletten erhielt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die doppelte Verblindung wurde während der gesamten Studiendauer durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten. Das Studienmedikament wurde so verpackt, dass jeder Patient unabhängig von der Zuordnung zur Behandlungsgruppe eine identische Anzahl von Tabletten erhielt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die doppelte Verblindung wurde während der gesamten Studiendauer durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten. Das Studienmedikament wurde so verpackt, dass jeder Patient unabhängig von der Zuordnung zur Behandlungsgruppe eine identische Anzahl von Tabletten erhielt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die doppelte Verblindung wurde während der gesamten Studiendauer durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten. Das Studienmedikament wurde so verpackt, dass jeder Patient unabhängig von der Zuordnung zur Behandlungsgruppe eine identische Anzahl von Tabletten erhielt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 242-09-213

Studie: 242-09-213

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report 242-09-213	CSR_242-09-213
Trial 242-09-213 Statistical Analysis Plan	SAP_242-09-213

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die doppelte Verblindung wurde während des gesamten Studienzeitraums durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse der Analyse der Plasmaproben für die Delamanid-Konzentrationen der einzelnen Patienten wurden nicht an die Prüfzentren zurückgesandt und wurden dem OPDC oder allen Mitarbeitern, die an der Analyse und Auswertung der Studiendaten in unverblindeter Weise beteiligt waren, wie z. B. dem Datenmanagement und der Biostatistik, bis zum Abschluss der Datenbank nicht bekannt gegeben.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie entspricht den Standards einer randomisierten kontrollierten Studie. Eine Verblindung sowohl der Patienten als auch des behandelnden und auswertenden Personals war gegeben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die doppelte Verblindung wurde während des gesamten Studienzeitraums durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion**5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Die doppelte Verblindung wurde während des gesamten Studienzeitraums durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf**5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Die doppelte Verblindung wurde während des gesamten Studienzeitraums durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Die doppelte Verblindung wurde während des gesamten Studienzeitraums durch die Verwendung von aktiven und Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen aufrechterhalten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 242-07-208

Studie: 242-07-208

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report 242-07-208	CSR_242-07-208
	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Open-Label-Studie handelte, war keine Verblindung vorgesehen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Open-Label-Studie handelte, war keine Verblindung vorgesehen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei nicht randomisierten unkontrollierten offenen Studien ist grundsätzlich ein erhöhtes Verzerrungspotenzial gegeben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Open-Label-Studie handelte, war keine Verblindung vorgesehen.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei nicht randomisierten unkontrollierten offenen Studien ist grundsätzlich ein erhöhtes Verzerrungspotenzial gegeben.

Endpunkt: Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Open-Label-Studie handelte, war keine Verblindung vorgesehen.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei nicht randomisierten unkontrollierten offenen Studien ist grundsätzlich ein erhöhtes Verzerrungspotenzial gegeben.

Endpunkt: Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf**9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Open-Label-Studie handelte, war keine Verblindung vorgesehen.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei nicht randomisierten unkontrollierten offenen Studien ist grundsätzlich ein erhöhtes Verzerrungspotenzial gegeben.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Open-Label-Studie handelte, war keine Verblindung vorgesehen.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht randomisierte, nicht verblindete Studien ohne Vergleichsgruppe unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungsrisiko. Unerwünschte Ereignisse sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind. Aufgrund des breiten Nebenwirkungsprofils der in Studie 208 eingesetzten Medikamente für die Hintergrundbehandlung (OBR) ist die Ableitung der Kausalität der unerwünschten Ereignisse jedoch erschwert. Eine Zuordnung der unerwünschten Ereignisse zum Studienmedikament ist nicht verzerrungsfrei möglich. Daher wird das

Verzerrungsrisiko auf Ebene des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ für Studie 208 als hoch eingestuft.

Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 242-10-116

Studie: 242-10-116

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report 242-10-116	CSR_ 242-10-116

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Registerstudie handelte, war keine Verblindung vorgesehen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Registerstudie handelte, war keine Verblindung vorgesehen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei nicht randomisierten unkontrollierten offenen Studien ist grundsätzlich ein erhöhtes Verzerrungspotenzial gegeben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse****13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine Registerstudie handelte, war keine Verblindung vorgesehen.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei nicht randomisierten unkontrollierten offenen Studien ist grundsätzlich ein erhöhtes Verzerrungspotenzial gegeben.

Tabelle 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 242-12-401

Studie: 242-12-401

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
242-12-401 Final Compassionate Use Report	FCUR_242-12-401
Protocol No. 242-12-401	Protocol No. 242-12-401

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei nicht randomisierten unkontrollierten offenen Studien ist grundsätzlich ein erhöhtes Verzerrungspotenzial gegeben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Wirksamkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Anwendung in der Versorgungsrealität im Rahmen eines Compassionate Use-Programms.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei nicht randomisierten unkontrollierten offenen Studien ist grundsätzlich ein erhöhtes Verzerrungspotenzial gegeben.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene Studie der Phase II.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei nicht randomisierten unkontrollierten offenen Studien ist grundsätzlich ein erhöhtes Verzerrungspotenzial gegeben.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
