

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

Delamanid (Delyba®)

Otsuka Novel Products GmbH

Modul 4 B

*Teil einer Kombinationsbehandlung bei Jugendlichen,
Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von
mindestens 10 kg mit pulmonaler multiresistenter
Tuberkulose*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	12
4.2 Methodik	17
4.2.1 Fragestellung	17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	19
4.2.3 Informationsbeschaffung	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	25
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	30
4.2.5.3 Meta-Analysen	32
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	33
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	34
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	35
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	37
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	37
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	39
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	41
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	41
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	43
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	47
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	47
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	48
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	52
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	54

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	55
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	55
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	55
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	55
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	56
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	56
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	59
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	59
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	59
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	59
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	60
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	61
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	62
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	62
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	62
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	62
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	63
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	64
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	66
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	68
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	71
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	71
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	92
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	93
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse – weitere Untersuchungen	94
4.3.2.3.3.2	Wirksamkeit.....	96
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	98
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	128
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	128
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	128
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	128
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	129
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	132
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	132
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	132

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	132
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	133
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	133
4.6	Referenzliste.....	135
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		140
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		144
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		147
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		166
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen.....		190
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		212

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-14 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	53
Tabelle 4-15: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	54
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	56
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	56
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	57
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	58
Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	60

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	60
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	61
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	61
Tabelle 4-25: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-26: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-27: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-28: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-29: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-32: Demografische Daten und Ausgangscharakteristika zu Beginn der Studie – Studie 242-12-232	77
Tabelle 4-33: Audiometrie, visuelle und röntgenologische Untersuchung bei Studienbeginn – Studie 242-12-232 (Sicherheits-Population).....	80
Tabelle 4-34: Demografische Daten und Ausgangscharakteristika zu Beginn der Studie – Studie 242-12-233	81
Tabelle 4-35: Audiometrie, visuelle und röntgenologische Untersuchung bei Studienbeginn – Studie 242-12-233 (Sicherheits-Population).....	85
Tabelle 4-36: Analysierte Populationen – Studie 242-12-232	86
Tabelle 4-37: Analysierte Populationen – Studie 242-12-233	87
Tabelle 4-38: Dauer der Exposition gegenüber Delamanid – Studie 242-12-233	91
Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – Weitere Untersuchungen	93
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	93
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse – weitere Untersuchungen	94
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse – weitere Untersuchungen	94
Tabelle 4-43: Zusammenfassung der Behandlungsergebnisse nach 24 Monaten nach Einschätzung des Prüfers – Studie 242-12-233.....	95

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Endpunkt Wirksamkeit – weitere Untersuchungen ...	96
Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Wirksamkeit – weitere Untersuchungen.....	96
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....	98
Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....	101
Tabelle 4-48: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse - alle Kausalitäten – Studie 242-12-232 (Sicherheits-Population).....	103
Tabelle 4-49: Inzidenz aller TEAEs nach SOC und MedDRA-PT – Studie 242-12-232 (Sicherheits-Population).....	105
Tabelle 4-50: Inzidenz potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehender TEAEs nach SOC und MedDRA-PT – Studie 242-12-232 (Sicherheits-Population).....	109
Tabelle 4-51: Inzidenz schwerwiegender TEAEs nach SOC und MedDRA-PT – Studie 242-12-232 (Sicherheits-Population).....	111
Tabelle 4-52: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse - alle Kausalitäten – Studie 242-12-233 (Sicherheits-Population).....	113
Tabelle 4-53: Inzidenz von TEAEs > 5 % in jeder Gruppe nach SOC und MedDRA-PT – Studie 242-12-233 (Sicherheits-Population).....	115
Tabelle 4-54: Inzidenz potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehender TEAEs > 5 % in jeder Gruppe nach SOC und MedDRA-PT – Studie 242-12-233 (Sicherheits-Population).....	121
Tabelle 4-55: Inzidenz von Todesfällen aufgrund von TEAEs nach SOC und MedDRA-PT – Studie 242-12-233 (Sicherheits-Population).....	122
Tabelle 4-56: Inzidenz von schwerwiegenden TEAEs nach SOC und MedDRA-PT – Studie 242-12-233 (Sicherheits-Population).....	123
Tabelle 4-57: Inzidenz klinisch signifikanter Anomalien im Elektrokardiogramm – Studie 242-12-233 (Sicherheits-Population).....	125
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der Sicherheitsdaten – Studie 242-12-401.....	127
Tabelle 4-59: Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	132
Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 242-12-232.....	190
Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 242-12-233.....	200
Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 242-12-401.....	208
Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 242-12-232.....	213
Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 242-12-233.....	216

Tabelle 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 242-12-401 220

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	52
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 4: Flow-Chart Studie 242-12-232	199
Abbildung 5: Flow-Chart Studie 242-12-233	207
Abbildung 6: Flow-Chart Studie 242-12-401	211

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BID	<i>Bis in die</i> (lat.) Zweimal täglich (Dosierungsangabe)
BMI	Body-Mass-Index
BMJV	Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
cm	Zentimeter
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
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humane-Immundefizienz-Virus
IRE	<i>Immediately reportable event</i> (unmittelbar meldepflichtiges Ereignis)
ITT	<i>Intention to treat</i>
kg (/m ²)	Kilogramm (pro Quadratmeter)
KI	Konfidenzintervall
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>
Min	Minimum
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)

PD	Pharmakodynamik
PIP	<i>Paediatric Investigation Plan</i>
PK	Pharmakokinetik
POPPK	<i>Population pharmacokinetics</i> (Populationspharmakokinetik)
PP	<i>Per protocol</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
QD	<i>Quaque die</i> (lat.) Einmal täglich (Dosierungsangabe)
QTc(F)	<i>Corrected QT interval (by Fridericia's formula)</i> (Frequenzkorrigiertes QT-Intervall (korrigiert mit Fridericia-Formel))
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
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)
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 Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg 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: Kinder und Heranwachsende mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen multiresistenten Lungentuberkulose (MDR-TB).
- Intervention: Delamanid als Teil einer geeigneten Kombinationsbehandlung bei multiresistenter Lungentuberkulose (MDR-TB).
- Zweckmäßige 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), 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),

2021), 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), 2021)).

- 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

Rechtliche Grundlagen / Leitlinien

Es besteht dringender Bedarf an rechtlichen Grundlagen, die die Entwicklung von Arzneimitteln für die Pädiatrie erleichtern und den Zugang von pädiatrischen Patienten zu qualitativen und sicheren Arzneimitteln verbessern, ohne Kinder unnötigen klinischen Studien zu unterziehen.

Um diesem Bedarf gerecht zu werden, initiierte die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) die Entwicklung verschiedener regulatorischer Dokumente und Richtlinien für Evidenztransfer.

Die grundsätzlichen Prinzipien für Evidenztransfer wurden in der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ festgelegt. Diese Richtlinien schreiben vor, dass die Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln für Erwachsenen auf Jugendliche, Kinder und Kleinkinder übertragen werden können, vorausgesetzt, dass die folgenden Kriterien erfüllt sind:

- a) es handelt sich um den gleichen Krankheitserreger
- b) das klinische Bild ist ähnlich
- c) die Pharmakokinetik sowie die Wirksamkeit und Sicherheit sind vergleichbar (European Medicines Agency (EMA), 2018, Europäisches Parlament und Europäischer Rat, 2006).

In weiteren Leitlinien, spezifisch zur Bewertung von Medikamenten zur Behandlung bakterieller Infektionen, wurden die altersabhängigen Unterschiede zwischen Tuberkulose bei Kindern und bei Erwachsenen berücksichtigt, wie zum Beispiel klinisches Bild, Diagnose und Krankheitsverlauf.

Dennoch bestätigt die EMA auch in diesen Leitlinien, dass die Extrapolation der Wirksamkeit von Erwachsenen auf pädiatrische Altersgruppen möglich ist, vorausgesetzt, dass geeignete altersspezifische Dosierungsschemata anhand von pharmakokinetischen Daten von Kindern mit Tuberkulose erstellt werden können und das Sicherheitsprofil als akzeptabel nachgewiesen ist (European Medicines Agency (EMA), 2017).

Delamanid Paediatric Investigation Plan (PIP)

Der Erreger der TB sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern ist *Mycobacterium tuberculosis*, daher sind keine Unterschiede im Wirkmechanismus von Delamanid, das den Aufbau der Zellwand des *M. tuberculosis* hemmt, zwischen Erwachsenen und Kindern zu erwarten. Die Wirksamkeit bei Erwachsenen kann daher auf die Wirksamkeit bei Kindern extrapoliert werden, insofern bei Kindern eine Delamanid-Exposition erreicht wird, die der bei Erwachsenen wirksamen Exposition entspricht.

In den randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien 242-07-204 (Phase II) und 242-09-213 (Phase III) bei erwachsenen MDR-TB-Patienten wurde die klinische Wirksamkeit von Delamanid bei einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich, in Kombination mit einem geeigneten OBR, nachgewiesen (Otsuka Pharmaceuticals, 2011, Otsuka Pharmaceuticals, 2017). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass eine Delamanid-Exposition, vergleichbar mit der Exposition von 100 mg zweimal täglich bei Erwachsenen, auch bei Kindern wirksam ist.

Die im PIP beschriebenen klinischen Studien haben daher das Ziel, die geeignete pädiatrische Dosierung zu ermitteln, um bei Kindern die Plasmakonzentration zu erzielen, die mit der bei Erwachsenen wirksamen Plasmakonzentration vergleichbar ist. Die entsprechenden klinischen Studien schlossen die Entwicklung einer geeigneten pädiatrischen Formulierung (lösliche Tablette) mit ein.

Weitere Ziele dieser Studien waren, Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit in Kindern zu erheben.

Der PIP beinhaltete 3 klinische Studien (zusätzlich zur Entwicklung der pädiatrischen Formulierung und der präklinischen Studie zur juvenilen Toxizität): eine pharmakokinetische (PK-) Studie (Studie 242-12-232) bei Kindern jedes Alters mit MDR-TB, gefolgt von einer 24-monatigen Follow-up-Studie zur Sicherheit und Verträglichkeit (Studie 242-12-233) mit derselben Patientenpopulation. In der Studie 242-12-233 wurde neben der Sicherheit und Verträglichkeit auch die Wirksamkeit als sekundärer Endpunkt bewertet. Eine weitere relative Bioverfügbarkeitsstudie (Studie 242-12-245) untersuchte die vergleichende Bioverfügbarkeit

der pädiatrischen Formulierung (5 mg und 25 mg lösliche Tabletten) mit der Delamanid-Tablettenformulierung von 50 mg bei Erwachsenen.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Abschnitten des Dossiers. **Studie 232** ist eine multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-I-Studie, **Studie 233** eine offene Phase-II-Studie. **Studie 401** ist der Report über das Compassionate Use-Programm. Alle drei Studien lassen sich aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarmes der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021).

Zusammenfassend: Bedingt durch die fehlende Evidenz, resultierend aus einem im PIP nicht geplanten direkten oder einem mittels Literatur nicht durchgeführten indirekten Vergleich, basiert die Bewertung des Nutzens von Delamanid bei Kindern auf dem Evidenztransfer des bei Erwachsenen ermittelten Nutzens. Ein derartiger Evidenztransfer erfüllt, wie oben erläutert, die Kriterien der regulatorischen Rahmenbedingungen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der Studie 233 erreichten 33 von 37 Patienten (89,2 %) ein erfolgreiches Behandlungsergebnis (geheilt oder Behandlung abgeschlossen) und lediglich 4 von 37 Patienten (10,8 %) ein nicht-erfolgreiches Behandlungsergebnis (lost to follow-up oder gestorben) (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Im Compassionate Use-Programm (Studie 401) wiesen 20 von 25 pädiatrischen Patienten (80 %) nach 24 Wochen Delamanid-Behandlung (+ OBR) einen negativen Kulturstatus auf.

Auf die Schwierigkeit der Differenzierung der unerwünschten Ereignisse bezogen auf die alleinige Wirkung von Delamanid aufgrund des breiten Nebenwirkungsprofils von OBR wird unter Abschnitt 4.4.1 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 (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Dies entspricht dem Nebenwirkungsprofil, welches im Rahmen der Behandlung von erwachsenen MDR-TB-Patienten beobachtet wird. Eine Verlängerung des QT-Intervalls wird bekanntermaßen mit neuen TB-Medikamenten wie Bedaquilin und Delamanid in Verbindung gebracht und daher eine regelmäßige EKG-Überwachung empfohlen (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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

MDR-TB ist eine lebensbedrohliche Infektionskrankheit, die durch Stämme von *Mycobacterium tuberculosis* verursacht wird, die gegen Isoniazid und Rifampicin, die beiden wirksamsten Anti-Tuberkulose-Medikamente, resistent sind.

Die Behandlung der MDR-TB ist komplex, langwierig und erfordert ein individuelles Behandlungsschema aus mindestens 4 der sogenannten Nicht-Standardmedikamente (früher: Zweitrang-Medikamente), basierend auf dem Resistenzprofil des Patienten.

Delamanid kann bestehende 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).

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 so durch Delamanid toxische Substanzen 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.

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

Arzneimittel mit pädiatrischen Formulierungen sind nur in Ausnahmefällen erhältlich, während die Präparate für Erwachsene in der Regel für kleine Kinder ungeeignet sind. So müssen beispielsweise Tabletten zerkleinert werden, um die Einnahme zu ermöglichen. Dieser Ansatz ist jedoch leicht mit Dosierungsfehlern verbunden, die einerseits zu verminderter Wirksamkeit oder aber auch zu toxischen Wirkungen führen können (Seddon et al., 2012).

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

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

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 Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB), wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.

Patientenpopulation:

Kinder und Heranwachsende mit einem Mindestkörpergewicht von 10 kg im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung bei multiresistenter Lungentuberkulose (MDR-TB).

Intervention:

Die zu bewertende Intervention ist eine Therapie mit Delamanid als Teil einer geeigneten Kombinationsbehandlung bei multiresistenter Lungentuberkulose (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), 2021), 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), 2021).

Endpunkte:

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Morbidität:

- 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, weshalb in diesem Falle niedrigere Evidenzstufen als randomisierte, kontrollierte Studien in die Bewertung aufgenommen wurden.

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	Kinder und Heranwachsende mit einem Mindestkörpergewicht von mindestens 10 kg und einer MDR-TB ^a	A1 A2	Erwachsene Andere Indikationen
Intervention	E2	Therapie mit Delamanid als Teil einer geeigneten Kombinationsbehandlung bei multiresistenter Lungentuberkulose (MDR-TB).	A3	Behandlung mit anderen Medikamenten
Kontrollgruppe	E3	Placebo + OBR (falls verfügbar)	-	Keine Einschränkungen

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
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 • Ansprechrage • 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	Bestverfügbare Evidenz für Kap. 4.3.2.3.	A5b	Keine Einschränkungen für Kap. 4.3.2.3.
Studiendauer	E6	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen mit Primärdaten oder Studienberichte ^b	A6	Poster- bzw. Konferenzvortrag bzw. kein Volltext verfügbar Letter/Notes/Editorial/
Sprache	E8	Englisch, Deutsch	A7	Andere Sprachen
MDR-TB: Multidrug-resistant tuberculosis; OBR: optimized background treatment regimen SCC: sputum culture conversion				
^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 als Teil einer geeigneten Kombinationsbehandlung bei multiresistenter Lungentuberkulose (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). 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), 2021). 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), 2021) 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.

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 Anhang 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 Anhang 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](http://www.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 Anhang 4-B 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 Anhang 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 Anhang 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

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

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.

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), 2021).

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 (bei erwachsenen Patienten) 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. 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 0):

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.

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.

Design und Methodik der nicht-randomisierten Interventionsstudien wurden anhand des TREND-Statements berichtet (siehe Anhang 4-E).

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:

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Abschnitten des Dossiers. **Studie 232** ist eine multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-I-Studie, **Studie 233** eine offene Phase-II-Studie. **Studie 401** ist der Report über das Compassionate Use-Programm. Alle drei Studien lassen sich aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarmes der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021).

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:

Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse

Die endgültigen Behandlungsergebnisse wurden vom Prüfarzt 24 Monate nach der ersten Dosis des Studienmedikaments gemäß den WHO-Ergebnisdefinitionen für die Behandlung von Patienten mit MDR-TB bewertet.

Gemäß den WHO-Richtlinien wurden den Patienten nach 24 Monaten eines der folgenden Ergebnisse zugewiesen: geheilt, Behandlung abgeschlossen, lost to follow-up, gestorben.

Das Behandlungsergebnis für die Studie 242-12-233 wurde für jeden Patienten in Monat 24 ermittelt. Die Behandlungsergebnisse (geheilt, Behandlung abgeschlossen, gestorben, Behandlung fehlgeschlagen, zur Nachbeobachtung verloren, nicht ausgewertet) wurden nach Behandlungsgruppen angegeben.

Wirksamkeit

In Studie 401 (Report über das Compassionate Use-Programm) wurde die Sputumkultur-Konversion nach 24-wöchiger Behandlung mit Delamanid erfasst.

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

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.

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 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.

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.

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.

Aufgrund der geringen Fallzahl in den vorgelegten Studien werden keine Sensitivitätsanalysen präsentiert.

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 4.3.1.3.2).

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.

Aufgrund der geringen Fallzahl in den vorgelegten Studien werden keine Subgruppenanalysen präsentiert.

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 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

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.

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, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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.*
- *Genaue 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.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny 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.

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 4-1: 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	Ja	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 4-1 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 4-1 spiegeln den Stand zum 11.10.2021 wider.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
242-07-204	Studienpopulation Erwachsene
242-09-213	Studienpopulation Erwachsene

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.

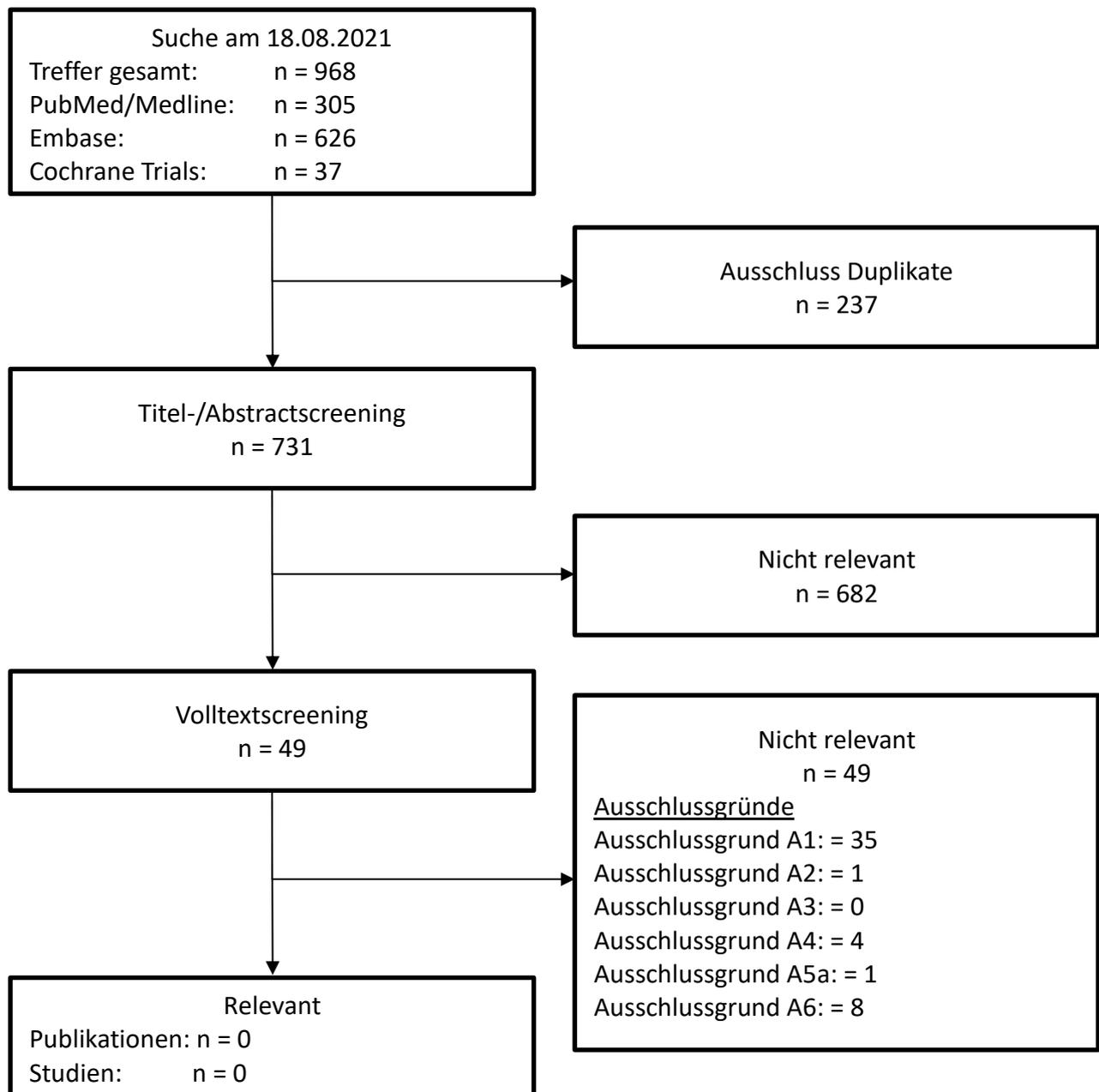


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 alle 49 Artikel ausgeschlossen werden.

Es konnte keine randomisierte kontrollierte klinische Studie im pädiatrischen Bereich identifiziert werden.

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 4-1) 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 4-3: 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)
Nicht zutreffend				
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.				

Es konnten keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien mit Delamanid in der pädiatrischen Population in der Studienregistersuche identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern wurde zuletzt am 13.09.2021 durchgeführt.

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 4-1) 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 4-4: 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 4-4 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 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. 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 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 4.3.1.4 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 4-5: 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])
Nicht zutreffend						
<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>						

Es konnte keine randomisierte kontrollierte klinische Studie identifiziert werden.

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.

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

Tabelle 4-6: 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

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-9: 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			

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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

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 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

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.
- 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.

¹⁶ unbesetzt

- 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 4-14 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 4-15 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 4-15: 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.

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.

Da keine RCTs für die pädiatrische Patientenpopulation vorliegen, wurden keine Subgruppen- oder Meta-Analysen durchgeführt.

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).

Nicht zutreffend.

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 4-16: 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 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-17: 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 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-19: 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 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<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 4.3.1.3.2.

<< 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 0. 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 0.

Tabelle 4-21: 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 4-22: 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 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-24: 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 4.3.1.3.2.**

<< 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 4-25: 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
242-12-232	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 14.06.2013 Studienende: 28.12.2017	Delamanid + OBR
242-12-233	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 20.07.2013 Studienende: 13.01.2020	Delamanid + OBR
242-12-401	nein	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 01.02.2014 Studienende: 30.11.2019	keine (Datenreport Compassionate Use-Programm)
BID: bis in die (2 x täglich); OBR: optimized background treatment regimen					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-25 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 4-25 spiegeln den Stand zum 15.10.2021 wider.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-25 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: 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
	Nicht zutreffend

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.

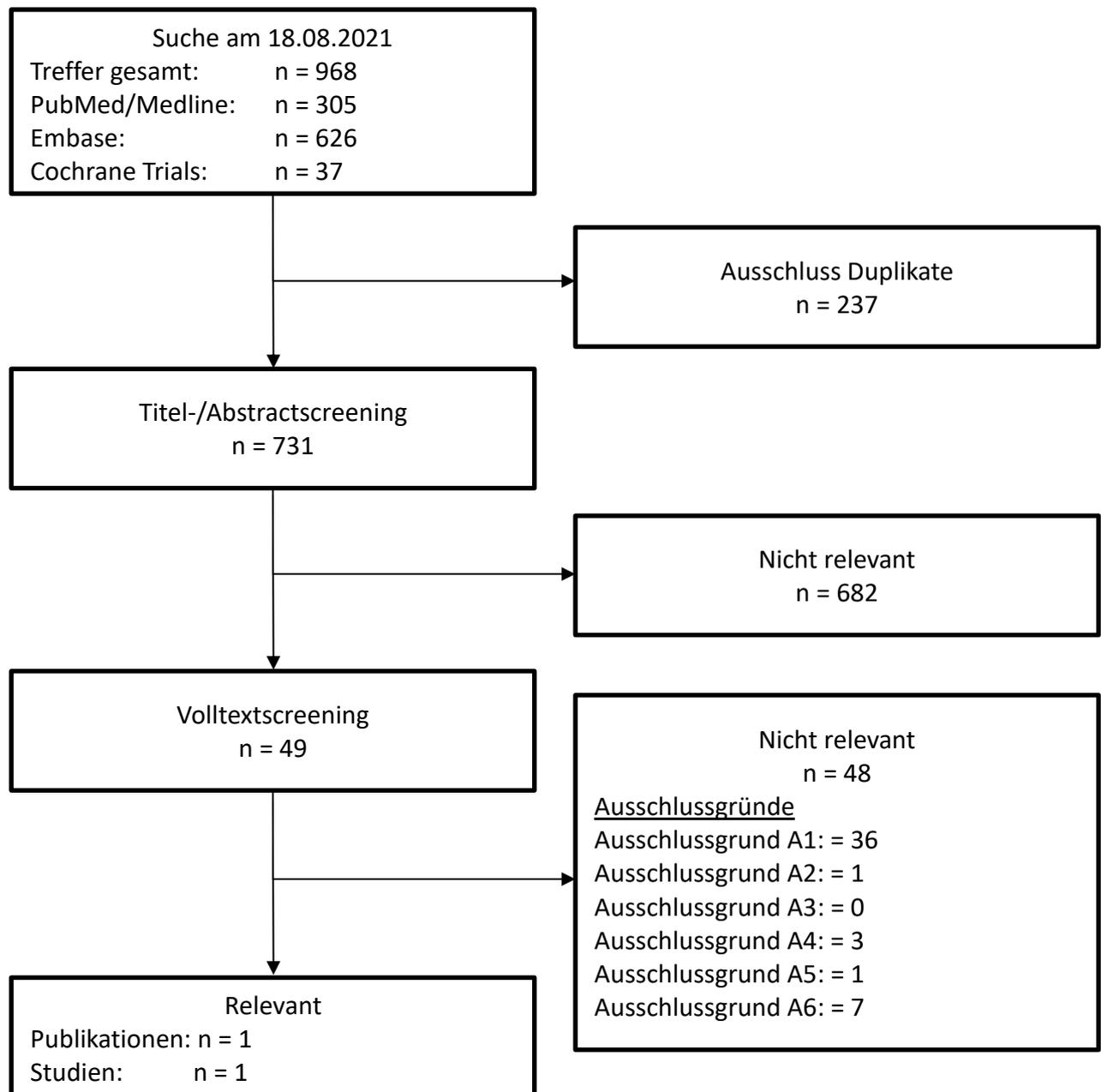


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 48 ausgeschlossen werden. Der verbleibende Artikel (Ghosh et al., 2021) beinhaltet Daten zum Compassionate Use-Programm von Delamanid.

Es ist auf die EndTB-Studie hinzuweisen, die in der Systematischen Literaturrecherche aufgrund der vordefinierten Ausschlussgründe ausgeschlossen werden musste, aber aussagekräftige Ergebnisse im darstellt: 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 Patienten unter 18 Jahre nicht.

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 4-25) 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 4-27: 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)
242-12-232	NCT01856634 (ClinicalTrials.gov, 2013b) EURCTR: 2012-004473-25 (EU Clinical Trials Register, 2012a), (WHO ICTRP, 2013b)	ja	nein	abgeschlossen
242-12-233	NCT01859923 (ClinicalTrials.gov, 2013a) EURCTR: 2012-004620-38 (EU Clinical Trials Register, 2012b), (WHO ICTRP, 2013a)	ja	nein	abgeschlossen
endTB	ClinicalTrials.gov: NCT02754765 (ClinicalTrials.gov, 2016a) NCT3259269 (ClinicalTrials.gov, 2016b)	nein	Ja	laufend, teilweise abgeschlossen
	WHO ICTRP: NCT02754765 (WHO ICTRP, 2016), NCT03259269 (WHO ICTRP, 2017), CTRI/2020/07/026414 (WHO ICTRP, 2020)			
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 4-27 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 Recherche wurde 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 4-25) 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 4-28: 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 4-28 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. 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 4.3.2.3.1.4) 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 4.3.2.3.4 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 4-29: 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						
242-12-232	ja	Ja	nein	ja (Otsuka Pharmaceuticals, 2018a)	Ja (ClinicalTrials.gov, 2013b, EU Clinical Trials Register, 2012a, WHO ICTRP, 2013b)	nein
242-12-233	ja	Ja	nein	ja (Otsuka Pharmaceuticals, 2020b, Otsuka Pharmaceuticals, 2021)	Ja (ClinicalTrials.gov, 2013a, EU Clinical Trials Register, 2012b, WHO ICTRP, 2013a)	nein
242-12-401	nein	Ja	nein	ja (Otsuka Pharmaceuticals, 2020a, Otsuka Pharmaceuticals, 2018b)	nein	ja (Ghosh et al., 2021)
<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 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.

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 Anhang 4-E zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-30: 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
242-12-232	Multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-I-Studie mit Mehrfachdosierung und Altersdeeskalation	Pädiatrische Patienten mit multiresistenter Tuberkulose, die mit einem optimierten Hintergrund- Behandlungsschema von Antituberkulose- Medikamenten behandelt wurden	Gruppe 1 (12 ≤ 17 Jahre), Delamanid 100 mg BID + OBR: n = 7 Gruppe 2 (6 ≤ 11 Jahre), Delamanid 50 mg BID + OBR: n = 6 Gruppe 3 (3 ≤ 5 Jahre), Delamanid 25 mg BID + OBR: n = 12 Gruppe 4 (Geburt ≤ 2 Jahre): n = 12 (Gewicht von > 10 kg: Delamanid 10 mg BID + OBR; Gewicht von > 8 und ≤ 10 kg: Delamanid 5 mg BID + OBR; Gewicht von ≥ 5,5 kg und ≤ 8 kg: Delamanid 5 mg QD + OBR) Gesamt: n = 37	Studienbeginn: 14.06.2013 Studienende: 28.12.2017 Behandlungsphase: 10 Tage (Tag 1 bis 10) Auswertungsphase: 18 Tage (Tag 1 bis 18) Follow-up: 28-30 Tage nach letzter Dosis Delamanid (Tag 19 bis 40 ± 2 Tage)	Diese Studie wurde in zwei Studienzentren in den folgenden zwei Ländern durchgeführt: • Philippinen • Südafrika 06/2013 – 12/2017	Ergebnisvariablen: Pharmakodynamik Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • TEAEs • Vitalzeichen • EKGs • Holter- Überwachung (falls zutreffend) • Klinische Laborunter- suchungen (Hämatologie, Serumchemie, Urinanalyse und andere Labortests) Schmackhaftigkeit

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

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
242-12-233	Offene Phase-II-Studie mit Mehrfachdosierung und Altersdeeskalation	Pädiatrische Patienten mit multiresistenter Tuberkulose, die mit einem optimierten Hintergrund-Behandlungsschema von Antituberkulose-medikamenten behandelt wurden	<p>Gruppe 1 (12 ≤ 17 Jahre), Delamanid 100 mg BID + OBR: n = 7</p> <p>Gruppe 2 (6 ≤ 11 Jahre), Delamanid 50 mg BID + OBR: n = 6</p> <p>Gruppe 3 (3 ≤ 5 Jahre), Delamanid 25 mg BID + OBR: n = 12</p> <p>Gruppe 4 (Geburt ≤ 2 Jahre): n = 12 (Gewicht von > 10 kg: Delamanid 10 mg BID + OBR; Gewicht von > 8 und ≤ 10 kg: Delamanid 5 mg BID + OBR; Gewicht von ≥ 5,5 kg und ≤ 8 kg: Delamanid 5 mg QD + OBR) Gesamt: n = 37</p>	<p>Studienbeginn: 20.07.2013</p> <p>Studienende: 13.01.2020</p> <p>Behandlungsphase (Delamanid + OBR): 182 Tage (Tag 1 bis 182)</p> <p>Nachbehandlungsphase (nur OBR): 55 Tage (Tag 183 bis 238)</p> <p>Follow-up: 6 Monate nach letzter Dosis Delamanid (Tag 239 bis 365)</p> <p>Follow-up Behandlungsergebnis: Tag 730 (24 Monate)</p>	<p>Diese Studie wurde in 3 Studienzentren in den folgenden 2 Ländern durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Philippinen • Südafrika <p>07/2013 – 01/2020</p>	<p>Primäre Ergebnisvariablen:</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAEs • Körperliche Untersuchung einschließlich Sehtest und Audiometrie • Vitalzeichen • EKGs • Holter-Überwachung (falls zutreffend) • Klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Serumchemie, Urinanalyse und andere Labortests) <p>Pharmakinetik (POPPK)</p>

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

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
242-12-233						<p><u>Sekundäre Ergebnisvariablen:</u></p> <p>Pharmakinetik</p> <ul style="list-style-type: none"> • PK/PD-Analyse der Beziehung zwischen Delamanid und QTc-Intervall <p>Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thorax-Röntgenaufnahme • Körpergewicht • Körpergröße • Abklingen der klinischen TB-Symptome • SCC (nicht berichtet) <p>Schmackhaftigkeit</p>

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						
BID: bis in die (2 x täglich); CU: compassionate use; EKG: Elektrokardiogramm; OBR: optimized background treatment regimen; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik; POPPK: population pharmacokinetics; QD: 1 x täglich; QTc: frequenzkorrigiertes QT-Intervall; SCC: sputum culture conversion; TB: Tuberkulose; TEAEs: treatment-emergent adverse events						

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
242-12-232	12 ≤ 17 Jahre, Delamanid 100 mg BID + OBR, Tag 1-10 (n = 7)	6 ≤ 11 Jahre, Delamanid 50 mg BID + OBR, Tag 1-10 (n = 6)	3 ≤ 5 Jahre, Delamanid 25 mg BID + OBR, Tag 1-10 (n = 12)	Geburt ≤ 2 Jahre, Gewicht von > 10 kg: Delamanid 10 mg BID + OBR; Gewicht von > 8 und ≤ 10 kg: Delamanid 5 mg BID + OBR; Gewicht von ≥ 5,5 kg und ≤ 8 kg: Delamanid 5 mg QD + OBR, Tag 1-10 (n = 12)
242-12-233	12 ≤ 17 Jahre, Delamanid 100 mg BID + OBR, Tag 1- 182 (n = 7)	6 ≤ 11 Jahre, Delamanid 50 mg BID + OBR, Tag 1- 182 (n = 6)	3 ≤ 5 Jahre, Delamanid 25 mg BID + OBR, Tag 1- 182 (n = 12)	Geburt ≤ 2 Jahre, Gewicht von > 10 kg: Delamanid 10 mg BID + OBR; Gewicht von > 8 und ≤ 10 kg: Delamanid 5 mg BID + OBR; Gewicht von ≥ 5,5 kg und ≤ 8 kg: Delamanid 5 mg QD + OBR, Tag 1-182 (n = 12)
BID: bis in die (2 x täglich); OBR: optimized background treatment regimen; QD: 1 x täglich				

Studie 242-12-232

Tabelle 4-32: Demografische Daten und Ausgangscharakteristika zu Beginn der Studie – Studie 242-12-232

Demographische Charakteristika	12-17 Jahre (n = 7) ¹		6-11 Jahre (n = 6) ¹		3-5 Jahre (n = 12) ¹		0-2 Jahre (n = 12) ¹		Gesamt (n = 37) ¹	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alter (Jahre)										
Mittelwert (SD)	15,29 (1,62)		9,42 (1,53)		4,28 (0,97)		1,64 (0,58)		6,34 (5,20)	
Median	15,50		9,55		4,35		1,65		4,40	
Min; Max	13,3; 17,5		7,3; 11,4		3,1; 5,9		0,7; 2,5		0,7; 17,5	
Gewicht (kg)										
Mittelwert (SD)	39,0 (4,6)		24,9 (6,8)		14,2 (3,2)		9,8 (1,8)		19,2 (11,6)	
Median	38,5		25,0		14,2		10,1		14,3	
Min; Max	34; 45		16; 34		10; 19		6; 13		6; 45	
Gewichtspersentile nach Alter										
Unterhalb der 5. Perzentile	5	(71,4)	3	(50,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	8	(21,6)
Zwischen der 5. und 10. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Auf der 10. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Zwischen der 10. und 25. Perzentile	2	(28,6)	1	(16,7)	3	(25,0)	3	(25,0)	9	(24,3)
Zwischen der 25. und 50. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(25,0)	1	(8,3)	4	(10,8)
Zwischen der 50. und 75. Perzentile	0	(0,0)	2	(33,3)	1	(8,3)	0	(0,0)	3	(8,1)
Zwischen der 75. und 90. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Zwischen der 95. und 97. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Auf der 97. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Unterhalb der 3. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	4	(33,3)	5	(41,7)	9	(24,3)
Auf der 3. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)

Demographische Charakteristika	12-17 Jahre (n = 7) ¹		6-11 Jahre (n = 6) ¹		3-5 Jahre (n = 12) ¹		0-2 Jahre (n = 12) ¹		Gesamt (n = 37) ¹	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Größe (cm)										
Mittelwert (SD)	153,7 (6,5)		122,3 (11,3)		97,4 (8,6)		78,3 (7,7)		105,9 (28,8)	
Median	152,0		124,5		99,0		78,0		99,0	
Min; Max	144; 163		103; 136		84; 112		63; 89		63; 163	
Größenperzentile nach Alter										
Unterhalb der 5. Perzentile	4	(57,1)	4	(66,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	8	(21,6)
Zwischen der 5. und 10. Perzentile	2	(28,6)	1	(16,7)	2	(16,7)	1	(8,3)	6	(16,2)
Zwischen der 10. und 25. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(16,7)	2	(16,7)	4	(10,8)
Zwischen der 25. und 50. Perzentile	1	(14,3)	1	(16,7)	2	(16,7)	4	(33,3)	8	(21,6)
Zwischen der 50. und 75. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)
Zwischen der 75. und 90. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Zwischen der 95. und 97. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Unterhalb der 3. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	4	(33,3)	3	(25,0)	7	(18,9)
Zwischen der 3. und 5. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
BMI										
Mittelwert (SD)	16,6 (2,3)		16,3 (2,4)		14,8 (1,4)		15,9 (2,1)		15,7 (2,0)	
Median	15,9		16,0		14,3		15,6		14,9	
Min; Max	15; 20		14; 21		14; 19		13; 21		13; 21	

Demographische Charakteristika	12-17 Jahre (n = 7) ¹		6-11 Jahre (n = 6) ¹		3-5 Jahre (n = 12) ¹		0-2 Jahre (n = 12) ¹		Gesamt (n = 37) ¹	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Geschlecht										
Männlich	4	(57,1)	2	(33,3)	6	(50,0)	6	(50,0)	18	(48,6)
Weiblich	3	(42,9)	4	(66,7)	6	(50,0)	6	(50,0)	19	(51,4)
Menstruation ²										
Ja	2	(28,6)	0	(0,0)					2	(5,4)
Schwangerschaftstest im Urin ³										
Negativ	2	(100,0)	0	(0,0)					2	(100,0)
Positiv	0	(0,0)	0	(0,0)					0	(0,0)
Nein	1	(14,3)	4	(66,7)					5	(13,5)
Nicht anwendbar	4	(57,1)	2	(33,3)	12	(100,0)	12	(100,0)	30	(81,1)
Ethnizität										
Hispanisch oder lateinamerikanisch	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	12	(100,0)	37	(100,0)
Unbekannt	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Herkunft										
Weiß	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Schwarz oder afroamerikanisch	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(16,7)	0	(0,0)	2	(5,4)
Amerikanische indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Asiatisch	7	(100,0)	4	(66,7)	8	(66,7)	6	(50,0)	25	(67,6)
Hawaiianische Ureinwohner oder andere Pazifikinsulaner	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Andere	0	(0,0)	2	(33,3)	2	(16,7)	6	(50,0)	10	(27,0)

Demographische Charakteristika	12-17 Jahre (n = 7) ¹		6-11 Jahre (n = 6) ¹		3-5 Jahre (n = 12) ¹		0-2 Jahre (n = 12) ¹		Gesamt (n = 37) ¹	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Studienland										
Philippinen	7	(100,0)	4	(66,7)	8	(66,7)	6	(50,0)	25	(67,6)
Südafrika	0	(0,0)	2	(33,3)	4	(33,3)	6	(50,0)	12	(32,4)
BMI: Body-Mass-Index; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung 1: Patienten aus der Sicherheits-Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments eingenommen haben. 2: Der Prozentsatz basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Altersgruppe. Die Menstruation war für die Gruppen 3 und 4 nicht relevant. 3: Der Prozentsatz basiert auf der Anzahl der weiblichen Patientinnen mit Menstruation.										

Tabelle 4-33: Audiometrie, visuelle und röntgenologische Untersuchung bei Studienbeginn – Studie 242-12-232 (Sicherheits-Population)

Charakteristika	12-17 Jahre (n = 7) ¹		6-11 Jahre (n = 6) ¹		3-5 Jahre (n = 12) ¹		0-2 Jahre (n = 12) ¹		Gesamt (n = 37) ¹	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Audiometrie										
Nicht durchgeführt	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Normal	4	(57,1)	5	(83,3)	6	(50,0)	8	(66,7)	23	(62,2)
Abnormal	3	(42,9)	1	(16,7)	6	(50,0)	4	(33,3)	14	(37,8)
Visuelle Untersuchung										
Nicht durchgeführt	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(8,3)	0	(0,0)	2	(5,4)
Normal	7	(100,0)	4	(66,7)	9	(75,0)	12	(100,0)	32	(86,5)
Abnormal	0	(0,0)	1	(16,7)	2	(16,7)	0	(0,0)	3	(8,1)
Thorax-Röntgenaufnahme										
Nicht durchgeführt	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Normal	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Abnormal	7	(100,0)	5	(83,3)	11	(91,7)	12	(100,0)	35	(94,6)
1: Patienten aus der Sicherheits-Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments eingenommen haben.										

Studie 242-12-233

Tabelle 4-34: Demografische Daten und Ausgangscharakteristika zu Beginn der Studie – Studie 242-12-233

Demographische Charakteristika	12-17 Jahre (n = 7) ¹		6-11 Jahre (n = 6) ¹		3-5 Jahre (n = 12) ¹		0-2 Jahre (n = 12) ¹		Gesamt (n = 37) ¹	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alter (Jahre)										
Mittelwert (SD)	15,37 (1,63)		9,51 (1,49)		4,37 (0,98)		1,79 (0,59)		6,45 (5,18)	
Median	15,63		9,65		4,47		1,82		4,55	
Min; Max	13,36; 17,60		7,44; 11,46		3,13; 5,97		0,78; 2,65		0,78; 17,60	
Gewicht (kg)										
Mittelwert (SD)	38,4 (6,1)		25,1 (6,9)		14,8 (3,4)		10,3 (2,0)		19,5 (11,3)	
Median	38,9		24,8		14,4		10,3		15,0	
Min; Max	26,9; 45,4		15,9; 34,5		10,3; 20,5		5,6; 13,0		5,6; 45,4	
Gewichtszentile nach Alter										
Unterhalb der 5. Perzentile	5	(71,4)	3	(50,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	8	(21,6)
Auf der 5. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zwischen der 5. und 10. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Auf der 10. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zwischen der 10. und 25. Perzentile	2	(28,6)	1	(16,7)	3	(25,0)	2	(16,7)	8	(21,6)
Auf der 25. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zwischen der 25. und 50. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(16,7)	4	(33,3)	6	(16,2)
Auf der 50. Perzentile	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Zwischen der 50. und 75. Perzentile	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(8,3)	0	(0,0)	2	(5,4)
Auf der 75. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zwischen der 75. und 90. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)

Demographische Charakteristika	12-17 Jahre (n = 7) ¹		6-11 Jahre (n = 6) ¹		3-5 Jahre (n = 12) ¹		0-2 Jahre (n = 12) ¹		Gesamt (n = 37) ¹	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gewichtszentile nach Alter										
Auf der 90. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zwischen der 90. und 95. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Auf der 95. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Oberhalb der 95. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zwischen der 95. und 97. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Auf der 97. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Oberhalb der 97. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Unterhalb der 3. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	5	(41,7)	4	(33,3)	9	(24,3)
Auf der 3. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zwischen der 3. und 5. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Größe (cm)										
Mittelwert (SD)	151,9 (10,2)		123,3 (10,9)		98,4 (9,6)		78,6 (7,8)		106,1 (28,5)	
Median	154,0		125,5		100,5		78,5		101,0	
Min; Max	133; 163		105; 137		84; 112		62; 89		62; 163	
Größenzentile nach Alter										
Unterhalb der 5. Perzentile	3	(42,9)	4	(66,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	7	(18,9)
Auf der 5. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zwischen der 5. und 10. Perzentile	3	(42,9)	0	(0,0)	1	(8,3)	3	(25,0)	7	(18,9)
Auf der 10. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Zwischen der 10. und 25. Perzentile	1	(14,3)	1	(16,7)	1	(8,3)	1	(8,3)	4	(10,8)

Demographische Charakteristika	12-17 Jahre (n = 7) ¹		6-11 Jahre (n = 6) ¹		3-5 Jahre (n = 12) ¹		0-2 Jahre (n = 12) ¹		Gesamt (n = 37) ¹	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Größenperzentile nach Alter										
Auf der 25. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zwischen der 25. und 50. Perzentile	0	(0,0)	1	(16,7)	3	(25,0)	3	(25,0)	7	(18,9)
Auf der 50. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zwischen der 50. und 75. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(16,7)	1	(8,3)	3	(8,1)
Auf der 75. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zwischen der 75. und 90. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Auf der 90. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zwischen der 90. und 95. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Auf der 95. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Oberhalb der 95. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zwischen der 95. und 97. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Auf der 97. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Oberhalb der 97. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Unterhalb der 3. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	4	(33,3)	3	(25,0)	7	(18,9)
Auf der 3. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Zwischen der 3. und 5. Perzentile	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)

Demographische Charakteristika	12-17 Jahre (n = 7) ¹		6-11 Jahre (n = 6) ¹		3-5 Jahre (n = 12) ¹		0-2 Jahre (n = 12) ¹		Gesamt (n = 37) ¹	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
BMI										
Mittelwert (SD)	16,6 (2,0)		16,3 (2,7)		15,1 (1,6)		16,6 (1,6)		16,1 (1,9)	
Median	16,2		15,6		14,7		16,6		15,5	
Min; Max	14,9; 19,6		14,4; 21,4		13,2; 19,7		14,5; 20,1		13,2; 21,4	
Geschlecht										
Männlich	4	(57,1)	2	(33,3)	6	(50,0)	6	(50,0)	18	(48,6)
Weiblich	3	(42,9)	4	(66,7)	6	(50,0)	6	(50,0)	19	(51,4)
Menstruation²										
Ja	2	(28,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(5,4)
Nein	1	(14,3)	4	(66,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	5	(13,5)
Nicht zutreffend	4	(57,1)	2	(33,3)	12	(100,0)	12	(100,0)	30	(81,1)
Schwangerschaftstest im Urin³										
Negativ	2	(100,0)							2	(100,0)
Ethnizität										
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	12	(100,0)	37	(100,0)
Herkunft										
Schwarz oder afroamerikanisch	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(16,7)	0	(0,0)	2	(5,4)
Asiatisch	7	(100,0)	4	(66,7)	8	(66,7)	6	(50,0)	25	(67,6)
Andere	0	(0,0)	2	(33,3)	2	(16,7)	6	(50,0)	10	(27,0)
Studienland										
Philippinen	7	(100,0)	4	(66,7)	8	(66,7)	6	(50,0)	25	(67,6)
Südafrika	0	(0,0)	2	(33,3)	4	(33,3)	6	(50,0)	12	(32,4)
<p>BMI: Body-Mass-Index; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung</p> <p>1: Patienten aus der Sicherheits-Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments eingenommen haben.</p> <p>2: Der Prozentsatz basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Altersgruppe. Die Menstruation war für die Gruppen 3 und 4 nicht relevant.</p> <p>3: Der Prozentsatz basiert auf der Anzahl der weiblichen Patientinnen mit Menstruation.</p>										

Tabelle 4-35: Audiometrie, visuelle und röntgenologische Untersuchung bei Studienbeginn – Studie 242-12-233 (Sicherheits-Population)

Charakteristika	12-17 Jahre (n = 7) ¹		6-11 Jahre (n = 6) ¹		3-5 Jahre (n = 12) ¹		0-2 Jahre (n = 12) ¹		Gesamt (n = 37) ¹	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Audiometrie										
Normal	3	(42,9)	5	(83,3)	9	(75,0)	11	(91,7)	28	(75,7)
Abnormal	4	(57,1)	1	(16,7)	3	(25,0)	1	(8,3)	9	(24,3)
Visuelle Untersuchung										
Nicht durchgeführt	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Normal	7	(100,0)	4	(66,7)	11	(91,7)	12	(100,0)	34	(91,9)
Abnormal	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(8,3)	0	(0,0)	2	(5,4)
Thorax-Röntgenaufnahme										
Nicht durchgeführt	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Normal	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Abnormal	7	(100,0)	5	(83,3)	11	(91,7)	12	(100,0)	35	(94,6)
1: Der Prozentsatz basierte auf der Anzahl der Patienten in der Sicherheits-Population. Der Ausgangswert wurde als die letzte Messung vor der Verabreichung des Studienmedikaments definiert.										

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 und Studienpopulation

Bei Studie 242-12-232 (im Folgenden **Studie 232** genannt) handelt es sich um eine multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-I-Studie mit Mehrfachdosierung und Altersdeeskalation bei pädiatrischen Patienten mit multiresistenter Tuberkulose, die mit einem optimierten Hintergrund-Behandlungsschema (engl. optimized background treatment regimen, OBR) von Antituberkulose-Medikamenten behandelt wurden. Bei Studie 242-12-233 (im

Folgenden **Studie 233** genannt) handelt es sich um eine offene Phase-II-Studie mit Mehrfachdosierung und Altersdeeskalation bei pädiatrischen Patienten aus der Patientenpopulation, die zuvor Studie 232 erfolgreich abgeschlossen hatte. **Studie 401** ist ein Datenreport zum Compassionate Use-Programm, welches im Zeitraum 2014 bis 2019 als Teil einer globalen Zugangsinitiative für Patienten mit MDR-TB in 20 Ländern durchgeführt wurde. Studie 401 fasst Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zusammen, die im Rahmen dieses Programms vom 01.02.2014 bis zum 30.11.2019 erhoben wurden.

Studienpopulationen

Für **Studie 232** wurden insgesamt 44 Patienten untersucht und 37 Patienten in die Studie aufgenommen. Von den 37 eingeschlossenen Patienten stammten 25 Patienten (67,6 %) von den Philippinen und 12 Patienten (32,4 %) aus Südafrika. Alle eingeschlossenen Patienten schlossen die Studie ab und wurden für die Sicherheitsanalyse berücksichtigt (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-36: Analytierte Populationen – Studie 242-12-232

Kategorie	12-17 Jahre (n = 7) ¹		6-11 Jahre (n = 6) ¹		3-5 Jahre (n = 12) ¹		0-2 Jahre (n = 12) ¹		Gesamt (n = 37) ¹	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gescreent	9		7		14		14		44	
Aufgenommen	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	12	(100,0)	37	(100,0)
Behandelt	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	12	(100,0)	37	(100,0)
Studie abgeschlossen	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	12	(100,0)	37	(100,0)
Studie abgebrochen	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Demografische Merkmale für **Studie 232** sind in Tabelle 4-32 dargestellt. Insgesamt waren die teilnehmenden Patienten überwiegend asiatischer Herkunft (25 von 37 Patienten [67,6 %]). Die Gesamtzahl der männlichen und weiblichen Patienten hielt sich in etwa die Waage (18 von 37 Patienten waren männlich [48,6 %] und 19 von 37 Patienten waren weiblich [51,4 %]). Das Durchschnittsalter der Patienten in den Gruppen 1, 2, 3 und 4 betrug 15,29, 9,42, 4,28 bzw. 1,64 Jahre. Das mittlere Körpergewicht der Patienten in den Gruppen 1, 2, 3 und 4 betrug 39,0, 24,9, 14,2 bzw. 9,8 kg. Die audiometrische Beurteilung war bei 23 von 37 Patienten (62,2 %) normal, und die visuelle Beurteilung war bei der Mehrheit der Patienten (32 von 37 Patienten [86,5 %]) normal. Bei Studienbeginn wiesen 35 von 37 Patienten (94,6 %) abnormale Röntgenaufnahmen des Brustkorbs auf (Tabelle 4-33).

Für **Studie 233** wurden insgesamt 37 Patienten untersucht, in die Studie aufgenommen und mit Delamanid behandelt. Von den 37 eingeschriebenen Patienten stammten 25 (67,6 %) von den Philippinen und 12 (32,4 %) aus Südafrika. 35 der Patienten (94,6 %) schlossen die Studie ab, d. h. sie wurden beim letzten geplanten Besuch der Studie (der Nachuntersuchung an Tag 365) untersucht (Tabelle 4-37)

Tabelle 4-37: Analyisierte Populationen – Studie 242-12-233

Kategorie	12-17 Jahre (n = 7) ^a		6-11 Jahre (n = 6) ^a		3-5 Jahre (n = 12) ^a		0-2 Jahre (n = 12) ^a		Gesamt (n = 37) ^a	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gescreent	7		6		12		12		37	
Aufgenommen ^b	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	12	(100,0)	37	(100,0)
Behandelt ^c	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	12	(100,0)	37	(100,0)
Studie abgeschlossen ^d	7	(100,0)	6	(100,0)	11	(91,7)	11	(91,7)	35	(94,6)
Studie abgebrochen	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)
Für Follow-up verloren	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
UE	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)
Sponsor brach Studie ab	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Patient erfüllte Protokoll-Abbruchkriterien	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Patient wurde vom Prüfarzt von der Teilnahme zurückgezogen	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Einverständnis von Patient zurückgezogen	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Protokollverletzung	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Tod	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)

a: Die Prozentsätze basieren auf Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments eingenommen haben.
b: Patienten, die eine Einverständniserklärung unterschrieben und an der Studie teilgenommen haben.
c: Patienten, die mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments einnahmen.
d: Patienten, die beim letzten geplanten Besuch der Studie, der Nachuntersuchung am Tag 365, untersucht wurden.

Demografische Merkmale für **Studie 233** sind in Tabelle 4-34 dargestellt. Insgesamt waren die teilnehmenden Patienten überwiegend asiatischer Herkunft (25/37 [67,6 %]). Die Gesamtzahl der männlichen und weiblichen Patienten war ungefähr gleich (18/37 [48,6 %] waren männlich und 19/37 [51,4 %] weiblich). Das Durchschnittsalter der Patienten in den Gruppen 1, 2, 3 und 4 betrug 15,37, 9,51, 4,37 bzw. 1,79 Jahre. Das mittlere Körpergewicht der Patienten in den Gruppen 1, 2, 3 und 4 betrug 38,4, 25,1, 14,8 bzw. 10,3 kg. Die durchschnittliche Körpergröße der Patienten lag bei 106,1 cm und in den Gruppen 1, 2, 3 und 4 bei 151,9, 123,3, 98,4 bzw. 78,6 cm. Insgesamt wiesen die meisten Patienten bei Studienbeginn normale audiometrische Werte (28/37 [75,7 %]) und normale visuelle Werte (34/37 [91,9 %]) auf. Bei 35 von 37 der Patienten (94,6 %) lag zu Studienbeginn ein abnormales Röntgenbild der Brust vor. Bei einem

Patienten (2,7 %) wurde zu Beginn der Studie keine Röntgenaufnahme der Brust gemacht (Tabelle 4-35).

Studie 401: Von den insgesamt 202 Patienten waren 17 % (34/202) Kinder im Alter zwischen 6 und 17 Jahren. Das Durchschnittsgewicht der pädiatrischen Patienten betrug 53 kg (Standardabweichung 14,9 kg).

Studienziele und patientenrelevante Endpunkte

Studie 232 hatte die Zielsetzung, die Pharmakodynamik von Delamanid und seinen Metaboliten in Kombination mit OBR bei pädiatrischen MDR-TB-Patienten zu bestimmen. Darüber hinaus sollte die Schmackhaftigkeit der pädiatrischen Formulierung erforscht werden. Als patientenrelevanter Endpunkt wurde die **Sicherheit und Verträglichkeit** anhand der gemeldeten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (engl. treatment-emergent adverse events, TEAEs) bestimmt.

Ziel der **Studie 233** war die Bewertung der langfristigen **Sicherheit und Verträglichkeit** von Delamanid und seinen Metaboliten in Kombination mit OBR während einer 6-monatigen Behandlungsdauer bei pädiatrischen Patienten mit MDR-TB. Hierfür wurden die TEAEs erfasst. Darüber hinaus wurden die Schmackhaftigkeit der Tabletten sowie die **Vom Prüfer bewerteten Behandlungsergebnisse** bei Verabreichung von Delamanid in Kombination mit einem OBR ausgewertet. Gemäß den WHO-Richtlinien wurden den Patienten nach 24 Monaten eines der folgenden Ergebnisse zugewiesen: geheilt, Behandlung abgeschlossen, lost to follow-up, gestorben.

Bei den Patienten im Compassionate Use-Programm (**Studie 401**) wurden die Ergebnisvariablen **Wirksamkeit** (Sputumkultur-Konversion) sowie **Sicherheit und Verträglichkeit** untersucht.

Intervention und Vergleichstherapie

Die Patienten in **Studie 232** wurden nach Altersgruppen eingeteilt und erhielten 10 Tage lang eine der folgenden Behandlungen:

- Gruppe 1 (im Alter von 12 bis einschließlich 17 Jahren) erhielt die Erwachsenenformulierung Delamanid 100 mg BID (verabreicht als 2 × 50-mg-Tabletten) + OBR
- Gruppe 2 (im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren) erhielt die Erwachsenenformulierung Delamanid 50 mg BID (verabreicht als 1 × 50-mg-Tablette) + OBR
- Gruppe 3 (im Alter von 3 bis einschließlich 5 Jahren) erhielt die pädiatrische Formulierung Delamanid 25 mg BID (verabreicht als 1 × 25-mg-Tablette) + OBR

- Gruppe 4 (im Alter von Geburt bis einschließlich 2 Jahren) erhielt die folgende Delamanid-Formulierung, die sich nach dem Körpergewicht bei der Erstuntersuchung richtete:
 - Patienten mit einem Gewicht von > 10 kg erhielten Delamanid 10 mg BID (verabreicht als 2×5 mg dispergierbare Tablette) + OBR
 - Patienten mit einem Gewicht von > 8 und ≤ 10 kg erhielten Delamanid 5 mg BID (verabreicht als 1×5 mg dispergierbare Tablette) + OBR
 - Patienten mit einem Gewicht von $\geq 5,5$ kg und ≤ 8 kg erhielten Delamanid 5 mg QD (verabreicht als 1×5 mg dispergierbare Tablette) + OBR.

Eine Vergleichstherapie gab es nicht. Bei der Entwicklung von OBR für die Behandlung von MDR-TB-Patienten wurden in der Regel die folgenden Zweitlinien-Medikamente verwendet:

- Amikacin
- Capreomycin
- Cycloserin
- Ethambutol
- Ethionamid
- Prothionamid
- Gatifloxacin
- Levofloxacin
- Kanamycin
- Ofloxacin
- Paraaminosalicylsäure
- Pyrazinamid
- Streptomycin

Alle 37 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, erhielten 10 Tage lang alle Dosen des Studienmedikaments und wurden in die Sicherheitspopulation aufgenommen.

In **Studie 233** wurde Delamanid 182 Tage lang verabreicht. Die Studie wurde nacheinander in 4 Gruppen von pädiatrischen Patienten durchgeführt:

- Gruppe 1 (im Alter von 12 bis einschließlich 17 Jahren) erhielt die Erwachsenenformulierung Delamanid 100 mg BID (verabreicht als 2 × 50-mg-Tabletten BID) + OBR (n = 6 geplant; n = 7 eingeschlossen)
- Gruppe 2 (im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren) erhielt die Erwachsenenformulierung Delamanid 50 mg BID (verabreicht als 1 × 50-mg-Tablette BID) + OBR (n = 6)
- Gruppe 3 (im Alter von 3 bis einschließlich 5 Jahren) erhielt die pädiatrische Formulierung Delamanid 25 mg BID (verabreicht als 1 × 25 mg dispergierbare Tablette BID) + OBR (n = 12)
- Gruppe 4 (im Alter von Geburt bis einschließlich 2 Jahren) erhielt die folgende pädiatrische Formulierung von Delamanid in Abhängigkeit vom Körpergewicht bei der Erstuntersuchung (n = 12):
 - Patienten mit einem Gewicht von > 10 kg erhielten Delamanid 10 mg BID (verabreicht als 2 × 5 mg dispergierbare Tablette) + OBR
 - Patienten mit einem Gewicht von > 8 und ≤ 10 kg erhielten Delamanid 5 mg BID (verabreicht als 1 × 5 mg dispergierbare Tablette) + OBR
 - Patienten mit einem Gewicht von ≤ 8 kg erhielten Delamanid 5 mg QD (verabreicht als 1 × 5 mg dispergierbare Tablette) + OBR. Die Delamanid-Dosis wurde bei Patienten der Gruppe 4 je nach Bedarf auf der Grundlage der Gewichtsmessung bei bestimmten Studienbesuchen (Besuch 5, 7, 9, 11 und 12) angepasst.

Eine Vergleichstherapie gab es nicht. Die spezifischen Medikamente, aus denen sich die OBR für jeden Patienten zusammensetzte, wurden vom leitenden Prüfarzt ausgewählt, der ein klinischer Experte für pädiatrische MDR-TB-Behandlung und -Management war. Die Auswahl und Verabreichung der Behandlungsmedikamente basierten im Allgemeinen auf den WHO-Richtlinien in Verbindung mit den Richtlinien der nationalen TB-Programme.

Von den 37 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, erhielten 35 (94,6 %) das Studienmedikament ≥ 6 Monate lang (Tabelle 4-38).

Tabelle 4-38: Dauer der Exposition gegenüber Delamanid – Studie 242-12-233

Dauer der Exposition ^a	12-17 Jahre (n = 7) ^a		6-11 Jahre (n = 6) ^a		3-5 Jahre (n = 12) ^a		0-2 Jahre (n = 12) ^a		Gesamt (n = 37) ^a	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Jedwede Exposition	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	12	(100,0)	37	(100,0)
< 1 Woche	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
≥ 1 Woche	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	11	(91,7)	36	(97,3)
≥ 2 Wochen	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	11	(91,7)	36	(97,3)
≥ 1 Monat	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	11	(91,7)	36	(97,3)
≥ 2 Monate	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	11	(91,7)	36	(97,3)
≥ 3 Monate	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	11	(91,7)	36	(97,3)
≥ 4 Monate	6	(85,7)	6	(100,0)	12	(100,0)	11	(91,7)	35	(94,6)
≥ 5 Monate	6	(85,7)	6	(100,0)	12	(100,0)	11	(91,7)	35	(94,6)
≥ 6 Monate	6	(85,7)	6	(100,0)	12	(100,0)	11	(91,7)	35	(94,6)

a: Dauer der Exposition = (Datum des Endes der Behandlung mit dem Studienmedikament - Datum des Beginns der Behandlung mit dem Studienmedikament) + 1; Monat = Dauer der Exposition (Tage)/30.

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. Die Mehrzahl der pädiatrischen Patienten erhielt die Erwachsenenendosis (d. h. 100 mg zweimal täglich), aber 10 der 34 erhielten 50 mg Delamanid zweimal täglich, da sie ein Körpergewicht zwischen 20 und 35 kg hatten.

Studien- und Nachbeobachtungsdauer

Studie 232 begann im Juni 2013. Das Studienmedikament Delamanid wurde in der jeweiligen Dosierung entsprechend der Zuteilung der Studienteilnehmer in die Studiengruppen in Kombination mit OBR für 10 Tage verabreicht. Die Auswertung von Blutproben für die Pharmakodynamik erfolgte über einen Zeitraum von 18 Tagen. Die Teilnehmer wurden für 28-30 Tage nach Gabe der letzten Dosis Delamanid nachbeobachtet. Reguläres Studienende war im Dezember 2017.

Studie 233 begann im Juli 2013. Das Studienmedikament Delamanid wurde in der jeweiligen Dosierung entsprechend der Zuteilung der Studienteilnehmer in die Studiengruppen in Kombination mit OBR für 182 Tage verabreicht. Danach schloss sich eine 55-tägige Nachbehandlungsphase an, in der nur OBR verabreicht wurde. Die Teilnehmer wurden 6 Monate nach Gabe der letzten Dosis Delamanid nachbeobachtet. Die Bewertung des Behandlungsergebnisses erfolgte 24 Monate nach Gabe der ersten Dosis Delamanid. Reguläres Studienende war im Januar 2020.

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 232 und 233 wurden in Studienzentren auf den Philippinen und in Südafrika 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 pädiatrischen 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.

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus den im vorliegenden Dossier präsentierten Studien 232, 233 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 0. 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 0.

Tabelle 4-39: 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		
242-12-232	nein	nein	nein	nein	ja	ja
242-12-233	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 232, 233 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 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse	Wirksamkeit	Sicherheit und Verträglichkeit
242-12-232	nein	nein	ja
242-12-233	ja	nein	ja
242-12-401	nein	ja	ja

4.3.2.3.1 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 4-41: Operationalisierung von Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
242-12-232	Endpunkt nicht berichtet.
242-12-233	Die endgültigen Behandlungsergebnisse wurden vom Prüfarzt 24 Monate nach der ersten Dosis des Studienmedikaments gemäß den WHO-Ergebnisdefinitionen für die Behandlung von Patienten mit MDR-TB bewertet. Die Behandlungsergebnisse (geheilt, Behandlung abgeschlossen, gestorben, Behandlung fehlgeschlagen, zur Nachbeobachtung verloren, nicht ausgewertet) wurden nach Behandlungsgruppen angegeben. Die Häufigkeit und der prozentuale Anteil der Patienten, die ein positives Behandlungsergebnis (geheilt oder Behandlung abgeschlossen) erzielten, wurden nach Altersgruppen unter Verwendung deskriptiver kategorischer Statistiken zusammengefasst. Die Auflistung der Behandlungsergebnisse erfolgte ebenfalls nach Altersgruppen.

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 4-42: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
242-12-233	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 233 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 242-12-233

Insgesamt galten 15 von 37 Patienten (40,5 %) am Ende der Behandlung als geheilt, und bei insgesamt 18 von 37 Patienten (48,6 %) war die Behandlung nach 24 Monaten abgeschlossen, wie vom Prüfarzt beurteilt. Gemäß den WHO-Richtlinien wurden diejenigen Patienten als behandelte Patienten definiert, die die Behandlung abgeschlossen hatten, aber nicht über genügend Daten verfügten, um als geheilt zu gelten.

2 von 37 Patienten (5,4 %) wurden als "lost to follow up" eingestuft, und ebenfalls 2 von 37 Patienten (5,4 %) starben. Die Behandlungsergebnisse sind in Tabelle 4-43 zusammengefasst.

Tabelle 4-43: Zusammenfassung der Behandlungsergebnisse nach 24 Monaten nach Einschätzung des Prüfers – Studie 242-12-233

	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Behandlungsergebnis										
Geheilt	4	(57,1)	3	(50,0)	3	(25,0)	5	(41,7)	15	(40,5)
Behandlung abgeschlossen	2	(28,6)	3	(50,0)	7	(58,3)	6	(50,0)	18	(48,6)
Erfolgreiches Behandlungsergebnis (geheilt + Behandlung abgeschlossen)	6	(85,7)	6	(100,0)	10	(83,3)	11	(91,7)	33	(89,2)
Lost to follow-up	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	2	(5,4)
Gestorben	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)
Nicht-erfolgreiches Behandlungsergebnis (lost to follow-up + gestorben)	1	(14,3)	0	(0,0)	2	(16,7)	1	(8,3)	4	(10,8)
Anmerkung: erfolgreich = Anzahl der geheilten Patienten + Anzahl der Patienten mit abgeschlossener Behandlung; nicht erfolgreich = Anzahl der Patienten, die zur Nachbeobachtung verloren wurden + Anzahl der Patienten, die gestorben sind.										

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 233 wurde in Studienzentren auf den Philippinen und in 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 pädiatrischen 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.

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus Studie 233 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.

4.3.2.3.2 Wirksamkeit

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 Wirksamkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
242-12-401	SCC nach 24-wöchiger Behandlung mit Delamanid.

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 4-45: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Wirksamkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
242-12-401	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 401 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 242-12-401

Von der pädiatrischen Untergruppe, die bei Studienbeginn kulturpositiv war und ihre Behandlung mit Delamanid plus OBR abgeschlossen hatte, wiesen 80 % (20/25) nach 24 Wochen einen negativen Kulturstatus auf. Die Ergebnisse für zwei pädiatrische Patienten waren nicht verfügbar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Das Compassionate Use-Programm (Studie 401) wurde in Armenien, Haiti, Mexiko, in der Russischen Föderation, in 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 pädiatrischen 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.

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus der im vorliegenden Dossier präsentierten Studie 401 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 4-46: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
242-12-232	<p>Alle erfassten unerwünschten Ereignisse (UEs) wurden nach Systemorganklasse (engl. system organ class, SOC) und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term, PT) gemäß der zum Zeitpunkt der Analyse verfügbaren neuesten Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) klassifiziert.</p> <p>Ein unter Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (engl. treatment-emergent adverse events, TEAE) TEAE wurde definiert als jedes neue UE, das bei einem Studienteilnehmer nach Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments auftrat, oder als ein Ereignis oder ein bereits bestehendes medizinisches Problem, das sich während der Verabreichung des Studienmedikaments in Art oder Schweregrad gegenüber dem Ausgangswert nachteilig veränderte.</p> <p>Die Schwere der UEs wurde als "Tod", "lebensbedrohlicher Zustand", "anhaltende oder erhebliche Arbeitsunfähigkeit", "Krankenhausaufenthalt - erstmalig oder länger", "kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler", "medizinisch bedeutsamer Zustand" und "nicht schwerwiegend" bewertet.</p> <p>Der Schweregrad aller UEs wurde mit "gering", "mäßig" und "schwer" angegeben.</p> <p>Der Zusammenhang zwischen einem UE und dem Studienmedikament wurde als „in Zusammenhang stehend“, „möglicherweise in Zusammenhang stehend“, „unwahrscheinlich in Zusammenhang stehend“ oder „nicht in Zusammenhang stehend“ bewertet.</p> <p>Die Maßnahmen, die aufgrund von UEs ergriffen wurden, wurden als "Medikament unterbrochen", "Medikament abgesetzt", "Dosis nicht geändert", "nicht anwendbar" und "unbekannt" erfasst.</p> <p>Der Ausgang des unerwünschten Ereignisses wurde bewertet als „genesen/gelöst“, „in Genesung/Lösung“, „genesen/gelöst mit Folgeerscheinungen“, „nicht genesen/nicht gelöst“, „tödlich“ und „unbekannt“.</p> <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil der TEAEs wurden insgesamt nach SOC (alphabetisch sortiert) und PT (absteigend nach Gesamtzahl sortiert) zusammengefasst.</p> <p>Patienten mit mehr als einem UE innerhalb einer bestimmten SOC oder eines PT wurden nur einmal für diesen PT gezählt und der maximale Schweregrad wurde ausgewählt. UEs mit fehlender Intensität/Schweregrad wurden in die Gesamtzahl der Patienten mit UEs einbezogen (als schwer), aber nicht in die zusammengefassten Zählungen für den Schweregrad aufgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inzidenz von TEAEs - Inzidenz von TEAEs nach Schweregrad - Inzidenz von potenziell mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehenden TEAEs (einschließlich „in Zusammenhang stehend“ und „möglicherweise in Zusammenhang stehend“) - Inzidenz von TEAEs mit Todesfolge - Inzidenz von unter Behandlung auftretenden schweren unerwünschten Ereignissen (SUEs) - Inzidenz von Abbrüchen des Studienmedikaments aufgrund von TEAEs - Inzidenz nicht schwerwiegender UEs mit einer Inzidenzrate von 5 % oder mehr nach SOC und MedDRA-PT.

Studie	Operationalisierung
242-12-233	<p>Alle erfassten unerwünschten Ereignisse (UEs) wurden nach Systemorganklasse (engl. system organ class, SOC) und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term, PT) gemäß der zum Zeitpunkt der Analyse verfügbaren neuesten Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) klassifiziert.</p> <p>Ein unter Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (engl. treatment-emergent adverse events, TEAE) TEAE wurde definiert als jedes neue UE, das bei einem Studienteilnehmer nach Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments auftrat, oder als ein Ereignis oder ein bereits bestehendes medizinisches Problem, das sich während der Verabreichung des Studienmedikaments in Art oder Schweregrad gegenüber dem Ausgangswert nachteilig veränderte.</p> <p>Die Schwere der UEs wurde als "Tod", "lebensbedrohlicher Zustand", "anhaltende oder erhebliche Arbeitsunfähigkeit", "Krankenhausaufenthalt - erstmalig oder länger", "kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler", "medizinisch bedeutsamer Zustand" und "nicht schwerwiegend" bewertet.</p> <p>Der Schweregrad aller UEs wurde mit "gering", "mäßig" und "schwer" angegeben.</p> <p>Der Zusammenhang zwischen einem UE und dem Studienmedikament wurde als „in Zusammenhang stehend“, „möglicherweise in Zusammenhang stehend“, „unwahrscheinlich in Zusammenhang stehend“ oder „nicht in Zusammenhang stehend“ bewertet.</p> <p>Die Maßnahmen, die aufgrund von UEs ergriffen wurden, wurden als "Medikament unterbrochen", "Medikament abgesetzt", "Dosis nicht geändert", "nicht anwendbar" und "unbekannt" erfasst.</p> <p>Der Ausgang des unerwünschten Ereignisses wurde bewertet als „genesen/gelöst“, „in Genesung/Lösung“, „genesen/gelöst mit Folgeerscheinungen“, „nicht genesen/nicht gelöst“, „tödlich“ und „unbekannt“.</p> <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil der TEAEs wurden insgesamt nach SOC (alphabetisch sortiert) und PT (absteigend nach Gesamtzahl sortiert) zusammengefasst.</p> <p>Patienten mit mehr als einem UE innerhalb einer bestimmten SOC oder eines PT wurden nur einmal für diesen PT gezählt und der maximale Schweregrad wurde ausgewählt. UEs mit fehlender Intensität/Schweregrad wurden in die Gesamtzahl der Patienten mit UEs einbezogen (als schwer), aber nicht in die zusammengefassten Zählungen für den Schweregrad aufgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inzidenz von TEAEs - Inzidenz von TEAEs nach Schweregrad - Inzidenz von potenziell mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehenden TEAEs (einschließlich „in Zusammenhang stehend“ und „möglicherweise in Zusammenhang stehend“) - Inzidenz von TEAEs mit Todesfolge - Inzidenz von unter Behandlung auftretenden schweren unerwünschten Ereignissen (SUEs) - Inzidenz von Abbrüchen des Studienmedikaments aufgrund von TEAEs - Inzidenz nicht schwerwiegender UEs mit einer Inzidenzrate von 5 % oder mehr nach SOC und MedDRA-PT.

Studie	Operationalisierung
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"> ○ 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) ○ Eine routinemäßige Gesundheitsuntersuchung, die eine Einweisung zum Zweck der Bestimmung des Ausgangswertes/Trends des Gesundheitszustandes erforderte ○ 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. ○ Krankenhauseinweisung(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 - Angeborene Anomalien/Geburtsfehler <ul style="list-style-type: none"> ○ 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.

Studie	Operationalisierung
242-12-401	<p>Der Schweregrad der UEs wurde in folgende Kategorien eingeteilt: gering, mäßig und schwer:</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>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-emergent adverse event</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 4-47: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
242-12-232	nein	ja	ja	ja
242-12-233	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 den Studien 232, 233 und 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 232, 233 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 242-12-232

Kurze Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

TEAEs und während der Behandlung aufgetretene TEAEs waren ähnlich. Ein während der Behandlung aufgetretenes TEAE wurde als TEAE definiert, das vor dem Ende der Behandlung mit dem Studienmedikament auftrat. Von den 37 Patienten, die das Studienmedikament erhielten, traten bei 31 Patienten (83,8 %) insgesamt 126 TEAEs auf.

Nach Altersgruppen wurde die höchste Inzidenz von TEAEs bei Patienten in Gruppe 4 (12 von 12 Patienten [100,0 %]) gemeldet, gefolgt von Patienten in Gruppe 2 (5 von 6 Patienten [83,3 %]), Patienten in Gruppe 3 (9 von 12 Patienten [75,0 %]) und Patienten in Gruppe 1 (5 von 7 Patienten [71,4 %]).

Es wurde kein UE mit tödlichem Ausgang verzeichnet und kein Patient brach die Studie aufgrund eines UE ab. Während der Nachbeobachtung wurden 2 SUEs registriert; ein Patient aus Gruppe 3 und einer aus Gruppe 4 (siehe unten Abschnitt „Schwerwiegende TEAEs“).

Alle TEAEs wurden als gering oder mäßig eingestuft, mit Ausnahme eines schweren TEAE einer Infektion der unteren Atemwege, die bei einem von 12 Patienten (8,3 %) in Gruppe 4 gemeldet wurde. Das TEAE einer Infektion der unteren Atemwege wurde ebenfalls als schwerwiegend eingestuft und stand nicht im Zusammenhang mit dem Studienmedikament. Das andere schwerwiegende TEAE einer Hepatitis A wurde bei einem von 12 Patienten (8,3 %) in Gruppe 3 gemeldet. Das TEAE wurde als gering eingestuft und stand nicht in Zusammenhang mit dem Studienmedikament.

Bei einem Patienten (0042) in Gruppe 4 (1 von 12 Patienten [8,3 %]) trat eine bronchiale Hyperreaktivität auf, die von schwerer Intensität war und als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angegeben wurde.

Während der Studie traten keine Schwangerschaften auf.

Eine Übersicht aller TEAEs ist in Tabelle 4-48 dargestellt.

Tabelle 4-48: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse - alle Kausalitäten – Studie 242-12-232 (Sicherheits-Population)

Kategorie	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gesamtzahl der Patiententage der Exposition mit dem Studienmedikament ^a	70		60		120		120		370	
Patienten mit UEs	5	(71,4)	5	(83,3)	9	(75,0)	12	(100,0)	31	(83,8)
UEs	65		24		42		29		160	
Patienten mit TEAEs	5	(71,4)	5	(83,3)	9	(75,0)	12	(100,0)	31	(83,8)
TEAEs	41		22		35		28		126	
Patienten mit während der Behandlung aufgetretenen TEAEs ^b	5	(71,4)	4	(66,7)	8	(66,7)	12	(100,0)	29	(78,4)
Während der Behandlung aufgetretene TEAEs ^b	30		13		19		16		78	
Während der Behandlung aufgetretene TEAEs pro 100 Tage Exposition mit dem Studienmedikament ^c	43		22		16		13		21	
Patienten mit schwerwiegenden TEAEs	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)
Patienten mit schwerwiegenden während der Behandlung aufgetretenen TEAEs ^b	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)
Patienten mit schweren TEAEs	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Patienten mit schweren während der Behandlung aufgetretenen TEAEs ^b	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)

Kategorie	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Patienten, die die Studie aufgrund von UEs abbrachen	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Patienten, die die Studie aufgrund von während der Behandlung aufgetretenen TEAEs abbrachen ^b	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

a: Die Gesamtzahl der Tage der Exposition mit dem Studienmedikament ist die Gesamtdauer der Exposition mit dem Studienmedikament für alle Patienten der gleichen Altersgruppe.

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

c: Anzahl der während der Behandlung aufgetretenen TEAEs für alle Patienten in dieser Altersgruppe/gesamte Patiententage der Exposition mit dem Studienmedikament in dieser Altersgruppe × 100.

Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAEs)

Insgesamt wurden 126 TEAEs bei 31 von 37 Patienten (83,8 %) gemeldet. Von der Gesamtzahl der TEAEs wurden insgesamt 78 während der Behandlung aufgetretene TEAEs bei 29 von 37 Patienten (78,4 %) gemeldet. Schwerwiegende TEAEs wurden bei 2 von 37 Patienten (5,4 %) gemeldet und wurden als während der Behandlung aufgetretene TEAEs bewertet. Es wurden weder TEAEs mit tödlichem Ausgang noch Abbrüche aufgrund von TEAEs gemeldet.

Die höchste Inzidenz von TEAEs wurde in Gruppe 4 (100,0 %) verzeichnet, gefolgt von Gruppe 2 (5 von 6 Patienten [83,3 %]), Gruppe 3 (9 von 12 Patienten [75,0 %]) und Gruppe 1 (5 von 7 Patienten [71,4 %]).

Insgesamt traten die am häufigsten gemeldeten TEAEs in den MedDRA-SOCs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (17 von 37 Patienten [45,9 %]) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (15 von 37 Patienten [40,5 %]) auf.

Das am häufigsten berichtete TEAE war Erbrechen (9 von 37 Patienten [24,3 %]), gefolgt von Fieber (7 von 37 Patienten [18,9 %]), Zahnschmerzen (5 von 37 Patienten [13,5 %]), Hyperurikämie (5 von 37 Patienten [13,5 %]) und Übelkeit (5 von 37 Patienten [13,5 %]). Alle TEAEs wurden mit geringem oder mäßigem Schweregrad eingestuft, mit Ausnahme eines TEAE einer Infektion der unteren Atemwege, die bei einem von 12 Patienten (8,3 %) in Gruppe 4 gemeldet wurde. Das TEAE einer Infektion der unteren Atemwege wurde ebenfalls als schwerwiegend eingestuft.

Eine Zusammenfassung der Inzidenz aller TEAEs nach SOC und MedDRA-PT ist in Tabelle 4-49 dargestellt.

Tabelle 4-49: Inzidenz aller TEAEs nach SOC und MedDRA-PT – Studie 242-12-232 (Sicherheits-Population)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems										
Eosinophilie	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)
Neutropenie	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Herzerkrankungen										
Zyanose	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths										
Ohrenschmerzen	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Endokrine Erkrankungen										
Hypothyreose	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts										
Bauchbeschwerden	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Bauchschmerzen	2	(28,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(5,4)
Schmerzen im Oberbauch	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Diarrhoe	0	(0,0)	2	(33,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(5,4)
Weicher Stuhlgang	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Gastritis	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Schwellung des Zahnfleischs	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Trockene Lippen	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Geschwür im Mund	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(16,7)	0	(0,0)	2	(5,4)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Übelkeit	4	(57,1)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	5	(13,5)
Mundschmerzen	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Zahnschmerzen	1	(14,3)	2	(33,3)	2	(16,7)	0	(0,0)	5	(13,5)
Erbrechen	2	(28,6)	2	(33,3)	3	(25,0)	2	(16,7)	9	(24,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort										
Asthenie	3	(42,9)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(8,1)
Schmerzen an der Katheterstelle	0	(0,0)	2	(33,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(5,4)
Krepitationen	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Schmerzen an der Injektionsstelle	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Fieber	2	(28,6)	0	(0,0)	4	(33,3)	1	(8,3)	7	(18,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort										
Schmerzen an der Gefäßpunktionsstelle	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Pruritus an der Gefäßpunktionsstelle	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Erkrankungen des Immunsystems										
Hypersensibilität	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	1	(8,3)	2	(5,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen										
Gastroenteritis	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Hepatitis A	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Infektion der unteren Atemwege	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(25,0)	1	(8,3)	4	(10,8)
Nasopharyngitis	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Pneumonie	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Infektion der Atemwege	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(25,0)	3	(8,1)
Virale Infektion der Atemwege	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Rhinitis	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Haut-Candida	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Infektion der oberen Atemwege	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	3	(25,0)	4	(10,8)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Schädel-Hirn-Trauma	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Augenkontusion	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Untersuchungen										
PR-Intervall im EKG verlängert	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
QT-Intervall im EKG verlängert	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(16,7)	0	(0,0)	2	(5,4)
U-Welle im EKG vorhanden	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Prothrombinzeit verlängert	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
Verminderter Appetit	2	(28,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(5,4)
Hyperurikämie	2	(28,6)	1	(16,7)	0	(0,0)	2	(16,7)	5	(13,5)
Hypokaliämie	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Hypomagnesiämie	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen										
Arthralgie	2	(28,6)	1	(16,7)	1	(8,3)	0	(0,0)	4	(10,8)
Muskelkrämpfe	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Schmerzen des Bewegungsapparats	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Schmerzen in den Extremitäten	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Weichteilschwellung	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Erkrankungen des Nervensystems										
Schwindel	2	(28,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(5,4)
Kopfschmerzen	2	(28,6)	1	(16,7)	1	(8,3)	0	(0,0)	4	(10,8)
Psychomotorische Hyperaktivität	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Psychiatrische Erkrankungen										
Abnormales Verhalten	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Halluzination	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Schlaflosigkeit	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums										
Bronchiale Hyperreaktivität	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(25,0)	3	(8,1)
Dyspnoe	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Hämoptyse	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Oropharyngeale Schmerzen	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes										
Schmetterlingserythem	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Windeldermatitis	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(25,0)	3	(8,1)
Nachtschweiß	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Pruritus	2	(28,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(5,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes										
Makulo-papulöser Ausschlag	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Papulöser Ausschlag	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Hyperpigmentierung der Haut	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Gefäßerkrankungen										
Hämatom	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Gesamt^b	5	(71,4)	5	(83,3)	9	(75,0)	12	(100,0)	31	(83,8)
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-emergent adverse event										
a: Patienten wurden bei mehrfachem Auftreten eines bestimmten MedDRA-PTs für das schwerwiegendste einmal, pro Laufzeit, gezählt.										
b: Patienten mit UEs in mehreren SOCs wurden nur einmal zur Gesamtzahl gezählt.										

In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs

Insgesamt traten die am häufigsten gemeldeten potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAEs nach Einschätzung des Prüfarztes in den MedDRA-SOCs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (4 von 37 Patienten [10,8 %]), Untersuchungen (3 von 37 Patienten [8,1 %]) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (3 von 37 Patienten [8,1 %]) auf.

Die einzigen potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAEs, die mit einer Inzidenz von mehr als einem Patienten insgesamt gemeldet wurden, waren Diarrhoe und verlängertes QT-Intervall im EKG (2 von 37 Patienten [5,4 %]). Alle mit dem

Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAEs wurden mit geringem oder mäßigem Schweregrad eingestuft. Das schwere TEAE einer Infektion der unteren Atemwege wurde nicht mit dem Studienmedikament, sondern mit der Grunderkrankung in Verbindung gebracht.

Eine Zusammenfassung der Inzidenz von TEAEs in Zusammenhang mit dem Studienmedikament nach SOC und MedDRA-PT ist in Tabelle 4-50 dargestellt.

Tabelle 4-50: Inzidenz potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehender TEAEs nach SOC und MedDRA-PT – Studie 242-12-232 (Sicherheits-Population)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems										
Eosinophilie	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Neutropenie	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts										
Bauchbeschwerden	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Diarrhoe	0	(0,0)	2	(33,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(5,4)
Gastritis	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort										
Fieber	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Untersuchungen										
PR-Intervall im EKG verlängert	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
QT-Intervall im EKG verlängert	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(16,7)	0	(0,0)	2	(5,4)
U-Welle im EKG vorhanden	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Prothrombinzeit verlängert	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Erkrankungen des Nervensystems										
Kopfschmerzen	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Psychomotorische Hyperaktivität	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Psychiatrische Erkrankungen										
Halluzination	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes										
Schmetterlingserythem	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Windeldermatitis	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Papulöser Ausschlag	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Gesamt^b	0	(0,0)	3	(50,0)	3	(25,0)	3	(25,0)	9	(24,3)
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-emergent adverse event										
a: Patienten wurden bei mehrfachem Auftreten eines bestimmten MedDRA-PTs für das schwerwiegendste einmal, pro Laufzeit, gezählt. 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.										
b: Patienten mit UEs in mehreren SOCs wurden nur einmal zur Gesamtzahl gezählt.										

Todesfälle

In dieser Studie traten keine unerwünschten Ereignisse mit tödlichem Ausgang auf.

Andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Während der Studie traten bei 2 von 37 Patienten (5,4 %), davon ein Patient in Gruppe 3 (Patient 0128) und ein Patient in Gruppe 4 (Patient 0135), jeweils ein schwerwiegendes TEAE auf (Tabelle 4-51).

Bei Patient 0128 trat ein leichtes schwerwiegendes TEAE in Form einer Hepatitis A auf, die als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurde. Bei der Hepatitis A handelte es sich um eine Sekundärinfektion, die vermutlich während des stationären Aufenthalts auf der Station erworben wurde, wo Hepatitis-A-Infektionen nicht selten vorkamen. Das TEAE wurde gelöst.

Bei Patient 0135 trat ein schweres schwerwiegendes TEAE in Form einer Infektion der unteren Atemwege auf, die als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurde. Die Infektion der unteren Atemwege wurde als Folge der Grunderkrankung betrachtet und eine weitere Exazerbationsphase einer rezidivierenden Atemwegserkrankung wurde vor Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament beobachtet, wie aus der Krankengeschichte hervorgeht. Das TEAE wurde gelöst.

Tabelle 4-51: Inzidenz schwerwiegender TEAEs nach SOC und MedDRA-PT – Studie 242-12-232 (Sicherheits-Population)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%	n ^a	%
Infektionen und parasitäre Erkrankungen										
Hepatitis A	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Infektion der unteren Atemwege	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Gesamt^b	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-emergent adverse event										
a: Patienten wurden bei mehrfachem Auftreten eines bestimmten MedDRA-PTs für das schwerwiegendste einmal, pro Laufzeit, gezählt.										
b: Patienten mit UEs in mehreren SOC's wurden nur einmal zur Gesamtzahl gezählt.										

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten

Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Rahmen dieser Studie wurden keine TEAEs von besonderem Interesse festgestellt.

Elektrokardiogramm

Es gab keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in den mittleren Veränderungen der verschiedenen EKG-Parameter in den verschiedenen Altersgruppen gegenüber dem Ausgangswert.

Bei 3 von 37 Patienten (8,1 %) traten neu auftretende Veränderungen des QTcB von > 480 msec auf (3 von 12 Patienten [25,0 %] in Gruppe 3). Neu auftretende Veränderungen des QTcB > 450 msec wurden bei 15 von 37 Patienten (40,5 %) festgestellt (2 von 7 Patienten [28,5 %] in Gruppe 1, 2 von 6 Patienten [33,3 %] in Gruppe 2, 8 von 12 Patienten [66,6 %] in Gruppe 3 und 3 von 12 Patienten [25,0 %] in Gruppe 4). Veränderungen des QTcB ≥ 30 und ≤ 60 msec traten bei 19 von 37 Patienten (51,3 %) auf (2 von 7 Patienten [28,5 %] in Gruppe 1, 1 von 6 Patienten [16,6 %] in Gruppe 2, 9 von 12 Patienten [75,0 %] in Gruppe 3 und 7 von 12 Patienten [58,3 %] in Gruppe 4).

Veränderungen des QTcB > 60 msec traten bei einem von 37 Patienten (2,7 %) auf (1 von 12 Patienten [8,3 %] in Gruppe 3).

Es gab keine neu auftretenden Veränderungen des QTcF > 480 msec. Veränderungen des QTcF ≥ 30 und ≤ 60 msec traten bei 9 von 37 Patienten (24,3 %) auf (1 von 7 Patienten [14,2 %] in Gruppe 1, 5 von 12 Patienten [41,6 %] in Gruppe 3 und 3 von 12 Patienten [25,0 %] in Gruppe 4).

Es gab keine Veränderungen des QTcF > 60 msec. Neu auftretende Veränderungen im QTcF > 450 msec traten bei 3 von 37 Patienten (8,1 %) auf (1 von 7 Patienten [14,2 %] in Gruppe 1 und 2 von 12 Patienten [16,6 %] in Gruppe 3).

Neue abnormale Rhythmen im EKG wurden bei 30 von 37 Patienten (81,0 %) festgestellt (4 von 7 Patienten [57,1 %] in Gruppe 1, 5 von 6 Patienten [83,3 %] in Gruppe 2, 10 von 12 Patienten in Gruppe 3 [83,3 %] und 11 von 12 Patienten [91,6 %] in Gruppe 4). Neue Erregungsleitungsanomalien in den EKG-Ergebnissen (23 von 37 Patienten [62,1 %]) waren die am häufigsten gemeldeten Veränderungen bei klinisch signifikanten Anomalien oder EKG-Ergebnissen. Es gab keine neu auftretenden Veränderungen in QTcB oder QTcF > 500 msec.

Studie 242-12-233

Kurze Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Insgesamt wurden 246 TEAEs bei 37 Patienten gemeldet, von denen die meisten einen leichten Schweregrad aufwiesen. Es gab 8 von 37 Patienten (21,6 %) mit schwerwiegenden TEAEs (5 Patienten in Gruppe 4 [Gruppe 0 - 2 Jahre]) und 7 von 37 Patienten (18,9 %) mit schweren TEAEs. Während der Studie kam es zu 2 Todesfällen (jeweils ein Patient in Gruppe 3 [Gruppe 3 - 5 Jahre] und Gruppe 4 [Gruppe 0 - 2 Jahre]). Kein Patient brach die Studie aufgrund von TEAEs ab. Eine Zusammenfassung der UEs findet sich in Tabelle 4-52.

Tabelle 4-52: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse - alle Kausalitäten – Studie 242-12-233 (Sicherheits-Population)

Kategorie	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gesamtzahl der Patiententage der Exposition mit dem Studienmedikament ^a	1196		1092		2190		2009		6487	
Patienten mit UEs	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	12	(100,0)	37	(100,0)
UEs	90		43		86		80		299	
Patienten mit TEAEs	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	12	(100,0)	37	(100,0)
TEAEs ^b	70		35		72		69		246	
Patienten mit während der Behandlung aufgetretenen TEAEs ^c	7	(100,0)	6	(100,0)	11	(91,7)	12	(100,0)	36	(97,3)
Während der Behandlung aufgetretene TEAEs ^c	62		26		46		51		185	
Während der Behandlung aufgetretene TEAEs pro 100 Tage Exposition mit dem Studienmedikament ^d	5.2		2.4		2.1		2.5		2.9	
Patienten mit schwerwiegenden TEAEs	0	(0,0)	1	(16,7)	2	(16,7)	5	(41,7)	8	(21,6)
Patienten mit schwerwiegenden während der Behandlung aufgetretenen TEAEs ^c	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	4	(33,3)	5	(13,5)
Patienten mit schweren TEAEs	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(8,3)	5	(41,7)	7	(18,9)
Patienten mit schweren während der Behandlung aufgetretenen TEAEs ^c	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	4	(33,3)	4	(10,8)

Kategorie	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Patienten, die die Studie aufgrund von UEs abbrechen	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Patienten, die die Studie aufgrund von während der Behandlung aufgetretenen TEAEs ^c abbrechen	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
<p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-emergent adverse event</p> <p>a: Die Gesamtzahl der Tage der Exposition mit dem Studienmedikament ist die Gesamtdauer der Exposition mit dem Studienmedikament für alle Patienten der gleichen Altersgruppe.</p> <p>b: Patienten wurden bei mehrfachem Auftreten eines bestimmten MedDRA-PTs für das schwerwiegendste einmal, pro Laufzeit, gezählt.</p> <p>c: Ein während der Behandlung aufgetretenes TEAE wurde als TEAE definiert, das vor dem Ende der Behandlung mit dem Studienmedikament auftrat.</p> <p>d: Anzahl der während der Behandlung aufgetretenen TEAEs für alle Patienten in dieser Altersgruppe/gesamte Patiententage der Exposition mit dem Studienmedikament in dieser Altersgruppe × 100.</p>										

Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAEs)

Insgesamt waren die am häufigsten berichteten TEAEs: Infektionen der oberen Atemwege (14/37 [37,8%] Patienten), Hyperurikämie (10/37 [27,0%] Patienten), Kopfschmerzen (10/37 [27,0%] Patienten) und Arthralgie (8/37 [21,6%] Patienten). Eine Zusammenfassung der TEAEs mit einer Inzidenz von > 5 % in jeder Gruppe findet sich in Tabelle 4-53.

Tabelle 4-53: Inzidenz von TEAEs > 5 % in jeder Gruppe nach SOC und MedDRA-PT – Studie 242-12-233 (Sicherheits-Population)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mindestens ein TEAE^a	7	(100,0)	6	(100,0)	12	(100,0)	12	(100,0)	37	(100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2	(28,6)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	4	(10,8)
Anämie	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)
Eosinophilie	2	(28,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(5,4)
Immunthrombozytopenische Purpura	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Herzerkrankungen	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Wolff-Parkinson-White-Syndrom	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2	(28,6)	2	(33,3)	1	(8,3)	1	(8,3)	6	(16,2)
Cerumen-Impaktion	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Schallleitungsschwerhörigkeit	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Neurosensorische Taubheit	2	(28,6)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	3	(8,1)
Mittelohrerguss	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Endokrine Erkrankungen	0	(0,0)	1	(16,7)	2	(16,7)	2	(16,7)	5	(13,5)
Hypothyreose	0	(0,0)	1	(16,7)	2	(16,7)	2	(16,7)	5	(13,5)
Augenerkrankungen	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)
Allergische Konjunktivitis	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Vernale Keratokonjunktivitis	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4	(57,1)	3	(50,0)	5	(41,7)	2	(16,7)	14	(37,8)
Bauchschmerzen	1	(14,3)	1	(16,7)	1	(8,3)	0	(0,0)	3	(8,1)
Schmerzen im Unterbauch	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Schmerzen im Oberbauch	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Aphthöses Geschwür	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Verstopfung	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Zahnkaries	2	(28,6)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	3	(8,1)
Dyspepsie	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Schwellung des Zahnfleisches	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Trockene Lippen	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Lippengeschwür	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Geschwür im Mund	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Mundbeschwerden	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Zahnschmerzen	0	(0,0)	2	(33,3)	1	(8,3)	0	(0,0)	3	(8,1)
Erbrechen	2	(28,6)	1	(16,7)	2	(16,7)	1	(8,3)	6	(16,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort										
Extravasation an der Infusionsstelle	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Schmerzen	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Fieber	2	(28,6)	0	(0,0)	2	(16,7)	1	(8,3)	5	(13,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen										
Acarodermatitis	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(25,0)	3	(8,1)
Ascariasis	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Bronchitis	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	2	(5,4)
Follikulitis	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Gastroenteritis	1	(14,3)	1	(16,7)	1	(8,3)	4	(33,3)	7	(18,9)
Genitale Candidiasis	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Gingivitis	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Helminthische Infektion	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Impetigo	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Infektion der unteren Atemwege	0	(0,0)	1	(16,7)	2	(16,7)	3	(25,0)	6	(16,2)
Mumps	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Nasopharyngitis	3	(42,9)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(8,1)
Orale Candidiasis	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	2	(5,4)
Otitis media	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	3	(25,0)	4	(10,8)
Akute Otitis media	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Parasitäre Gastroenteritis	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(16,7)	2	(5,4)
Pharyngotonsillitis	1	(14,3)	1	(16,7)	1	(8,3)	0	(0,0)	3	(8,1)
Pneumonie	1	(14,3)	1	(16,7)	3	(25,0)	2	(16,7)	7	(18,9)
Pusteln	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Akute Pyelonephritis	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Pyurie	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Infektion der Atemwege	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	4	(33,3)	5	(13,5)
Virale Infektion der Atemwege	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Rhinitis	1	(14,3)	2	(33,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(8,1)
Röteln	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Subkutaner Abszess	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Systemische virale Infektion	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Tinea-Infektion	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Tinea versicolor	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Zahnabszess	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Infektion der oberen Atemwege	4	(57,1)	3	(50,0)	5	(41,7)	2	(16,7)	14	(37,8)
Harnwegsinfektion	3	(42,9)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(8,1)
Virale Infektion	1	(14,3)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(5,4)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1	(14,3)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(5,4)
Vulvovaginale Candidiasis	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen										
Tierbiss	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Gehirnerschütterung	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Kontusion	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Schädel-Hirn-Trauma	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(16,7)	2	(5,4)
Augenverletzung	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Muskelzerrung	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Hautabschürfung	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Risswunde der Haut	0	(0,0)	1	(16,7)	2	(16,7)	1	(8,3)	4	(10,8)
Zahnverletzung	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Untersuchungen										
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit	1	(14,3)	0	(0,0)	4	(33,3)	6	(50,0)	11	(29,7)
Alanin-Aminotransferase erhöht	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Corticotropin im Blut erhöht	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(16,7)	1	(8,3)	3	(8,1)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	Untersuchungen									
Koagulationszeit verlängert	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Hepatisches Enzym erhöht	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Leberfunktionstest erhöht	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(16,7)	1	(8,3)	3	(8,1)
Prothrombinzeit verlängert	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	2	(16,7)	3	(8,1)
Gewicht reduziert	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	3	(25,0)	4	(10,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
Verminderter Appetit	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Hyperurikämie	2	(28,6)	1	(16,7)	4	(33,3)	3	(25,0)	10	(27,0)
Hypokaliämie	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen										
Arthralgie	3	(42,9)	2	(33,3)	3	(25,0)	0	(0,0)	8	(21,6)
Arthritis	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Knochenschmerzen	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Bursitis	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Costochondritis	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Muskuläre Schwäche	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Muskuloskeletale Schmerzen in der Brust	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Myalgie	2	(28,6)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(8,1)
Schmerzen in den Extremitäten	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	2	(5,4)
Weichteilschwellung	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)										
Non-Hodgkin-Lymphom	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Erkrankungen des Nervensystems										
Amnesie	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Schwindel	2	(28,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(5,4)
Kopfschmerzen	5	(71,4)	3	(50,0)	2	(16,7)	0	(0,0)	10	(27,0)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	Erkrankungen des Nervensystems									
Lethargie	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Parästhesie	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Psychomotorische Hyperaktivität	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Psychiatrische Erkrankungen										
Abnormales Verhalten	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Aggression	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Depression	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Halluzination	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Schlaflosigkeit	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege										
Dysurie	2	(28,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(5,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse										
Menorrhagie	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums										
Asthma	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Bronchiale Hyperreaktivität	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Husten	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Oropharyngeale Schmerzen	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes										
Angioödem	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Schmetterlingserythem	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	1	(8,3)	2	(5,4)
Dermatitis	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Windeldermatitis	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Ekzem	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Makulo-papulöser Ausschlag	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Papulöser Ausschlag	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes										
Hautverfärbung	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Hautfissuren	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Hyperpigmentierung der Haut	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Hautläsion	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Urtikaria	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Papulöse Urtikaria	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Soziale Umstände	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Sexueller Missbrauch	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Gefäßkrankungen	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(8,3)	0	(0,0)	2	(5,4)
Hämatom	0	(0,0)	1	(16,7)	1	(8,3)	0	(0,0)	2	(5,4)
<p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-emergent adverse event</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments begannen; oder wenn das Ereignis fortlaufend ab Studienbeginn auftrat und schwerwiegend war, mit dem Studienmedikament in Zusammenhang 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>a: Patienten mit UEs in mehreren SOCs wurden nur einmal zur Gesamtzahl gezählt.</p>										

In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs

Insgesamt hatten 9 von 37 Patienten (24,3 %) ein potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE. Die am häufigsten berichteten potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAEs waren eine verlängerte Prothrombinzeit (3/37 Patienten [8,1 %]), ein erhöhter Corticotropinspiegel im Blut, ein erhöhter Leberfunktionstest und Schmetterlingserythem (2/37 Patienten [5,4 %] für jedes TEAE). Eine Zusammenfassung der potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAEs mit einer Inzidenz von > 5 % in jeder Gruppe findet sich in Tabelle 4-54.

Tabelle 4-54: Inzidenz potenziell mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehender TEAEs > 5 % in jeder Gruppe nach SOC und MedDRA-PT – Studie 242-12-233 (Sicherheits-Population)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mindestens ein TEAE^a	1	(14,3)	1	(16,7)	3	(25,0)	4	(33,3)	9	(24,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Anämie	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Immunthrombozytopenische Purpura	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Erbrechen	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Untersuchungen	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(25,0)	4	(33,3)	7	(18,9)
Alanin-Aminotransferase erhöht	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Corticotropin im Blut erhöht	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(16,7)	0	(0,0)	2	(5,4)
Koagulationszeit verlängert	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Hepatisches Enzym erhöht	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Leberfunktionstest erhöht	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)
Prothrombinzeit verlängert	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	2	(16,7)	3	(8,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	2	(16,7)	3	(8,1)
Arthralgie	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Muskuläre Schwäche	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Schmerzen in den Extremitäten	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Erkrankungen des Nervensystems	1	(14,3)	1	(16,7)	2	(16,7)	0	(0,0)	4	(10,8)
Amnesie	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Schwindel	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Kopfschmerzen	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Psychomotorische Hyperaktivität	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Psychiatrische Erkrankungen	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Aggression	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Bronchiale Hyperreaktivität	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	1	(8,3)	2	(5,4)
Schmetterlingserythem	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	1	(8,3)	2	(5,4)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-emergent adverse event

Alle unerwünschten Ereignisse, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments begannen; oder wenn das Ereignis fortlaufend ab Studienbeginn auftrat und schwerwiegend war, mit dem Studienmedikament in Zusammenhang 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.

a: Patienten mit UEs in mehreren SOC's wurden nur einmal zur Gesamtzahl gezählt.

Todesfälle

Wie aus Tabelle 4-55 hervorgeht, gab es während der Studie 2 Todesfälle, beide aufgrund von Lungenentzündung (jeweils 1 Patient in Gruppe 3 [3 - 5 Jahre] und Gruppe 4 [0 - 2 Jahre]).

Tabelle 4-55: Inzidenz von Todesfällen aufgrund von TEAEs nach SOC und MedDRA-PT – Studie 242-12-233 (Sicherheits-Population)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mindestens ein TEAE^a	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)
Pneumonie	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(8,3)	2	(5,4)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-emergent adverse event

Alle unerwünschten Ereignisse, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments begannen; oder wenn das Ereignis fortlaufend ab Studienbeginn auftrat und schwerwiegend war, mit dem Studienmedikament in Zusammenhang 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.

a: Patienten mit UEs in mehreren SOC's wurden nur einmal zur Gesamtzahl gezählt.

Ein Patient begann am 1. Tag mit der Behandlung mit Delamanid 5 mg QD + OBR. Die letzte Dosis von Delamanid und OBR wurde an Tag 1 verabreicht, und der letzte Besuch des Patienten in der Studie war an Tag 1. Bei dem Patienten trat an Tag 2 das tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignis einer Pneumonie auf. Der Prüfer bewertete das Ereignis der Pneumonie als nicht mit Delamanid in Zusammenhang stehend.

Ein Patient begann am 1. Tag mit der Behandlung mit Delamanid 25 mg BID + OBR. Die letzte Dosis von Delamanid und OBR wurde an Tag 182 verabreicht. Der letzte Besuch des Patienten im Rahmen der Studie erfolgte an Tag 240. Bei dem Patienten traten medizinisch bedeutsame Ereignisse wie orale und vulvovaginale Candidose und Pneumonie an Tag 281 auf, die tödlich verlief. Der Todestag war Tag 373. Der Prüfarzt bewertete die Ereignisse der ambulant erworbenen Lungenentzündung als schwerwiegend (Tod) und die orale und vaginale Candidose als schwerwiegend (medizinisch bedeutsam). Die Ereignisse wurden als nicht mit Delamanid sondern mit der Erkrankung der Studienpopulation in Zusammenhang stehend bewertet.

Andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Wie in Tabelle 4-56 dargestellt, gab es 8 von 37 Patienten (21,6 %) mit schwerwiegenden TEAEs (5/12 Patienten [41,7 %] in Gruppe 4 [0 - 2 Jahre], 2/12 Patienten [16,7 %] in Gruppe 3 [3 - 5 Jahre] und 1/6 Patienten [16,7 %] in Gruppe 2 [6 - 11 Jahre]).

Tabelle 4-56: Inzidenz von schwerwiegenden TEAEs nach SOC und MedDRA-PT – Studie 242-12-233 (Sicherheits-Population)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mindestens ein TEAE^a	0	(0,0)	1	(16,7)	2	(16,7)	5	(41,7)	8	(21,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Immunthrombozytopenische Purpura	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(16,7)	2	(16,7)	4	(10,8)
Infektion der unteren Atemwege	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Orale Candidiasis	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)
Pneumonie	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	2	(16,7)	3	(8,1)
Vulvovaginale Candidiasis	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	0	(0,0)	1	(2,7)

SOC PT	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 12)		Gesamt (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Non-Hodgkin-Lymphom	0	(0,0)	1	(16,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,7)
Erkrankungen des Nervensystems	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Lethargie	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
Bronchiale Hyperreaktivität	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(8,3)	1	(2,7)
<p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-emergent adverse event</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments begannen; oder wenn das Ereignis fortlaufend ab Studienbeginn auftrat und schwerwiegend war, mit dem Studienmedikament in Zusammenhang 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>a: Patienten mit UEs in mehreren SOC's wurden nur einmal zur Gesamtzahl gezählt.</p>										

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten

Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Rahmen dieser Studie wurden keine TEAEs von besonderem Interesse festgestellt.

Elektrokardiogramm

Die Veränderungen der EKG-Befunde lagen innerhalb akzeptabler Grenzen und entsprachen den EKG- und QT-Veränderungen, die bekanntermaßen mit der Einnahme von Delamanid bei Erwachsenen verbunden sind. Es gab keine neu auftretenden Veränderungen über 500 msec im QTcF.

Klinisch signifikante Veränderungen des QTcF waren wie folgt:

- Bei keinem von 36 Patienten (0,0 %) traten neu einsetzende Veränderungen des QTcF > 480 msec auf.

- Neu auftretende Veränderungen des QTcF > 450 msec wurden bei 5 von 36 Patienten (13,8 %) festgestellt.
- Veränderungen des QTcF ≥ 30 und ≤ 60 msec traten bei 22 von 36 Patienten (61,1 %) auf.
- Veränderungen des QTcF > 60 msec traten bei 2 von 36 Patienten (5,5 %) auf.

Klinisch signifikante Veränderungen des QTcB waren wie folgt:

- Neu auftretende Veränderungen des QTcB > 480 msec wurden bei 3 von 36 Patienten (8,3 %) festgestellt.
- Neu auftretende Veränderungen des QTcB > 450 msec wurden bei 22 von 36 Patienten (61,1 %) festgestellt.
- Veränderungen des QTcB ≥ 30 und ≤ 60 msec traten bei 25 von 36 Patienten (69,4 %) auf.
- Veränderungen des QTcB > 60 msec traten bei 3 von 36 Patienten (8,3 %) auf.

Die Häufigkeit klinisch signifikanter Anomalien im EKG ist in Tabelle 4-57 aufgeführt.

Tabelle 4-57: Inzidenz klinisch signifikanter Anomalien im Elektrokardiogramm – Studie 242-12-233 (Sicherheits-Population)

Kategorie	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 11)		Gesamt (n = 36)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Herzfrequenz, Ausreißer										
Bemerkenswerte Rückgänge ^a	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Bemerkenswerte Steigerungen ^b	1	(14,3)	0	(0,0)	1	(8,3)	4	(36,4)	6	(16,7)
PR, Ausreißer										
Bemerkenswerte Veränderungen ^c	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
QRS, Ausreißer										
Bemerkenswerte Veränderungen ^d	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,8)
QT										
Neues Auftreten > 500 msec ^e	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Kategorie	12-17 Jahre (n = 7)		6-11 Jahre (n = 6)		3-5 Jahre (n = 12)		0-2 Jahre (n = 11)		Gesamt (n = 36)	
	n	%	n	%	n		n	%	n	%
	QTcB									
Neues Auftreten > 500 msec ^e	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Neues Auftreten > 480 msec ^e	1	(14,3)	1	(16,7)	1	(8,3)	0	(0,0)	3	(8,3)
Neues Auftreten > 450 msec ^e	7	(100,0)	2	(33,3)	8	(66,7)	5	(45,5)	22	(61,1)
Veränderung $\geq 30, \leq 60$ msec	5	(71,4)	3	(50,0)	8	(66,7)	9	(81,8)	25	(69,4)
Veränderung > 60 msec	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(18,2)	3	(8,3)
QTcF										
Neues Auftreten > 500 msec ^e	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Neues Auftreten > 480 msec ^e	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Neues Auftreten > 450 msec ^e	3	(42,9)	2	(33,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	5	(13,9)
Veränderung $\geq 30, \leq 60$ msec	5	(71,4)	2	(33,3)	6	(50,0)	9	(81,8)	22	(61,1)
Veränderung > 60 msec	1	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(9,1)	2	(5,6)
U-Wellen										
Neue abnormale U-Wellen	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
ST-Strecke										
Neue ST-Strecken-Veränderungen	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
T-Wellen										
Neue T-Wellen-Veränderungen	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Rhythmus										
Neuer abnormaler Rhythmus	5	(71,4)	4	(66,7)	6	(50,0)	1	(9,1)	16	(44,4)
Erregungsleitung										
Neue Erregungsleitungsanomalien	6	(85,7)	5	(83,3)	5	(41,7)	8	(72,7)	24	(66,7)

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: Als Ausgangswert wurde der Durchschnitt der an Tag 1 aufgenommenen EKGs definiert.

a: ≥ 25 % Rückgang gegenüber dem Ausgangswert und Herzfrequenz < 50 bpm.

b: ≥ 25 % Anstieg gegenüber dem Ausgangswert und Herzfrequenz > 100 bpm.

c: ≥ 25 % Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, wenn PR > 200 ms.

d: ≥ 25 % Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, wenn QRS > 100 msec.

e: Neuauftreten (> 450, 480, 500 msec) bedeutet, dass ein Patient während des Behandlungszeitraums einen Wert von > 450, 480, 500 msec erreicht hat, jedoch nicht zu jedem Ausgangswert.

Studie 242-12-401

Bei den pädiatrischen Patienten wurden 21 SUEs bei 5 Patienten (15 %) gemeldet. 16 dieser Ereignisse wurden in kausalem Zusammenhang mit Delamanid gemeldet, wobei alle Ereignisse bei 2 Patienten auftraten (Tabelle 4-58). Elf Ereignisse (Suizidgedanken, Dekubitus, Pneumonie Nekrotisierung, Atemnot, Varizellen, Gelenkerguss, Vulvalzellulitis, Hypoalbuminämie, Hepatotoxizität, Schmerzen in den Extremitäten und Depression) wurden bei einem 16-jährigen Patienten, bei dem sich eine bereits bestehende Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen während der Behandlung mit Delamanid verschlimmerte. Dieses Ereignis wurde als nicht mit Delamanid in Zusammenhang stehend eingestuft. Die übrigen fünf SUEs (Hypomagnesiämie, Hypoalbuminämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie und QT-Intervall-Verlängerung im EKG) wurden bei einem 17-jährigen Patienten mit Nierenversagen gemeldet, das auf die gleichzeitige Einnahme von injizierbaren Anti-TB-Mitteln zurückzuführen war. Der Ausgang aller 16 gemeldeten SUEs war "erholt/gelöst".

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der Sicherheitsdaten – Studie 242-12-401

Pädiatrische Patienten	n = 34
Gesamtzahl der gemeldeten UEs (Anzahl der in Zusammenhang stehenden Ereignisse)	102 (36)
Anzahl der Patienten mit UEs	31 (91 %)
Gesamtzahl der gemeldeten SUEs (Anzahl der mit Delamanid in Zusammenhang stehenden Ereignisse)	21 (16)
Anzahl der Patienten mit SUEs	5 (15 %)
Anzahl der Patienten mit in Zusammenhang mit Delamanid stehenden SUEs	2 (6 %)
Todesfolge	23 (11 %)
(S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse	

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien 232 und 233 wurden in Studienzentren auf den Philippinen und in Südafrika durchgeführt. Das Compassionate Use-Programm (Studie 401) wurde in Armenien, Haiti, Mexiko, in der Russischen Föderation, in 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 pädiatrischen 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.

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse aus den Studien 232, 233 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 4.3.1.3.2.

Aufgrund der geringen Fallzahl in den vorgelegten Studien werden keine Subgruppenanalysen präsentiert.

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 4-59: Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Quellen
242-12-232	Studienberichte: (Otsuka Pharmaceuticals, 2018a) Studienregistereinträge: (ClinicalTrials.gov, 2013b, EU Clinical Trials Register, 2012a, WHO ICTRP, 2013b) Publikationen: -
242-12-233	Studienberichte: (Otsuka Pharmaceuticals, 2020b, Otsuka Pharmaceuticals, 2021) Studienregistereinträge: (ClinicalTrials.gov, 2013a, EU Clinical Trials Register, 2012b, WHO ICTRP, 2013a) Publikationen: -
242-12-401	Studienberichte: (Otsuka Pharmaceuticals, 2020a, Otsuka Pharmaceuticals, 2018b) 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.

Studie 232 ist eine multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-I-Studie, **Studie 233** eine offene Phase-II-Studie. **Studie 401** ist der Report über das Compassionate Use-Programm. Alle drei Studien lassen sich aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarmes der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021) und unterliegen damit per se einem hohen Verzerrungspotenzial. Im Folgenden wird auf die im vorliegenden Dossier getroffene Wahl der beiden Endpunkte näher eingegangen.

Der in allen drei Studien verwendete Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ wird von der EMA als valider Endpunkt für klinische Studien in der TB-Behandlung erachtet (European Medicines Agency (EMA), 2017). Der in **Studie 233** verwendete Endpunkt „Vom Prüfer bewertete Behandlungsergebnisse“ orientiert sich an den offiziellen aktuellen WHO-Ergebniskriterien bei der Behandlung von MDR-TB (World Health Organization (WHO), 2020a). Beide verwendeten Endpunkte verfügen demnach über eine hohe von offiziellen Behörden bestätigte Validität. Der Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion wurde im vorliegenden Dossier als Surrogat-Endpunkt für das Zielkriterium „Wirksamkeit“ aufgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Laut 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.

Generell gilt das durch die Prüfarzte individuell auswählbare optimierte Hintergrund-Behandlungsschema (OBR) bei der TB-Behandlung als Einflussfaktor auf die Ergebnisse aus den Studien 232, 233 und 401. 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.

Die hier präsentierten Studien unterliegen daher nicht nur aufgrund des Studiendesigns, sondern auch aufgrund des begleitenden Hintergrund-Behandlungsschemas einem hohen Verzerrungspotenzial.

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.

Zusammenfassende Beurteilung

In **Studie 233** erreichten 33 von 37 Patienten (89,2 %) ein erfolgreiches Behandlungsergebnis (geheilt oder Behandlung abgeschlossen) und lediglich 4 von 37 Patienten (10,8 %) ein nicht-erfolgreiches Behandlungsergebnis (lost to follow-up oder gestorben). (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der Evidenz bei erwachsenen Patienten mit MDR-TB aus der randomisierten kontrollierten Studie 213. In dieser erreichten 81,4 % ein erfolgreiches und 18,6 % ein nicht-erfolgreiches Behandlungsergebnis. Im Compassionate Use-Programm (**Studie 401**) wiesen 20 von 25 pädiatrischen Patienten (80 %) nach 24 Wochen Delamanid-Behandlung (+ OBR) einen negativen Kulturstatus auf.

Auf die Schwierigkeit der Differenzierung der unerwünschten Ereignisse bezogen auf die alleinige Wirkung von Delamanid aufgrund des breiten Nebenwirkungsprofils von OBR 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 (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Dies entspricht dem Nebenwirkungsprofil, welches im Rahmen der Behandlung von erwachsenen MDR-TB-Patienten beobachtet wird (Ghosh et al., 2021). 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.

MDR-TB ist eine lebensbedrohliche Infektionskrankheit, die durch Stämme von *Mycobacterium tuberculosis* verursacht wird, die gegen Isoniazid und Rifampicin, die beiden wirksamsten Anti-Tuberkulose-Medikamente resistent sind.

Die Behandlung der MDR-TB ist komplex, langwierig und erfordert ein individuelles Behandlungsschema aus mindestens 4 der sogenannten Nicht-Standardmedikamente (früher: Zweitrang-Medikamente), basierend auf dem Resistenzprofil des Patienten.

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).

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 so durch Delamanid toxische Substanzen 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.

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

Arzneimittel mit pädiatrischen Formulierungen sind nur in Ausnahmefällen erhältlich, während die Präparate für Erwachsene in der Regel für kleine Kinder ungeeignet sind. So müssen beispielsweise Tabletten zerkleinert werden, um die Einnahme zu ermöglichen. Dieser Ansatz ist jedoch leicht mit Dosierungsfehlern verbunden, die einerseits zu verminderter Wirksamkeit oder aber auch zu toxischen Wirkungen führen können (Seddon et al., 2012).

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

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

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 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche, Kinder und Kleinkinder mit einem Mindestkörpergewicht von 10 kg mit multiresistenter Lungentuberkulose (MDR-TB) , 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.

Tuberkulose ist eine durch Bakterien verursachte Erkrankung, die beim Menschen durch das *Mycobacteriaceae tuberculosis* hervorgerufen wird. Die Infektion erfolgt in der Regel aerogen, das heißt über erregerrhaltige Tröpfchenkerne in der ausgeatmeten Luft erkrankter Personen.

Die multiresistente Tuberkulose wird durch Mykobakterien hervorgerufen, die mindestens eine Resistenz gegen zwei der effektivsten Antituberkulotika Rifampicin und Isoniazid aufweisen. Die MDR-TB tritt entweder als primäre und sekundäre Resistenzen auf. Eine primäre Resistenz tritt auf, wenn sich eine Person direkt mit resistenten Stämmen von Mykobakterien infiziert und die sekundäre Resistenz, wenn die Bakterien im Laufe der Behandlung resistent werden (World Health Organization (WHO), 2020b). Die sekundäre Resistenz kann sich im Fall einer inadäquaten Therapie bei erkrankten Personen durch Selektion resistenter Erreger entwickeln (Schaberg et al. 2017).

Die MDR-TB spricht nicht auf die 6-monatige Standardtherapie mit Medikamenten der Standardtherapie an, so muss die Behandlungsdauer bei der MDR-TB mindestens 18 - 20 Monate fortgeführt werden. Dabei müssen die Medikamente der Standardtherapie durch Medikamente der Nicht-Standardtherapie substituiert werden, bei denen die Wirksamkeit mit Unsicherheiten einhergeht, eine höhere Toxizität aufweisen (Schaberg et al., 2017, Robert Koch-Institut (RKI), 2020).

Die Datengrundlage bilden die Zahlen des Robert Koch Instituts im epidemiologischen Bericht für 2019. Insgesamt wurden dem RKI 196 Fälle im Jahr 2019 gemeldet, wovon bei 88 Kindern eine Resistenztestung vorgenommen wurde, was 44,9% der Gesamtmeldungen entspricht. Von den 88 Resistenztestungen sind 2 Kinder (2,3%) mit MDR-TB erfasst worden. Für die Berechnung der Unsicherheiten in der Zielpopulation wurden die jeweils niedrigsten sowie höchsten Anzahl an Fällen mit extrapulmonaler TB aus den Jahren 2012 bis 2019 extrahiert und als Spanne genutzt:

- Extrapulmonale TB: 22,7% bis 27,8%

Innerhalb der deutschen Bevölkerung sind 73.274.131 (Jahresdurchschnitt im Jahr 2020) aller Personen gesetzlich krankenversichert (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2020), d. h. auf die Gesamtpopulation berechnet sind ca. 88 % der Bevölkerung in Deutschland GKV versichert (Jahr 2021). Durch die sehr geringen Fallzahlen in Deutschland, aber auch international, können randomisierte, kontrollierte Studien bei Kindern und Heranwachsenden nur schwer durchgeführt werden, was die systematische Literatursuche bestätigen konnte.

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:

- 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

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.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Der Anteil der Patienten mit Sputumkultur-Konversion wurde im vorliegenden Dossier als Surrogat-Endpunkt für das Zielkriterium „Wirksamkeit“ aufgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2). 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.

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. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). 2020. *Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020.* [Online]. Available: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf [Accessed 29.10.2021].
5. CLINICALTRIALS.GOV 2013a. A 6-Month Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic (PK) Trial of Delamanid in Pediatric Participants With Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)= [NCT01859923](https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859923). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859923>.

6. CLINICALTRIALS.GOV 2013b. Pharmacokinetic and Safety Trial to Determine the Appropriate Dose for Pediatric Patients With Multidrug Resistant Tuberculosis = NCT01856634. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856634>.
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. 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>.
9. 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].
10. EU CLINICAL TRIALS REGISTER 2012a. 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 Patients = 2012-004473-25. 2012-004473-25.
11. EU CLINICAL TRIALS REGISTER 2012b. 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 Therapy = 2012-004620-38. 2012-004620-38.
12. 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].
13. EUROPÄISCHES PARLAMENT UND EUROPÄISCHER RAT. 2006. *VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004* [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:DE:PDF> [Accessed 29.10.2021].
14. 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].
15. 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].
16. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2018. 7 October 2018. *EMA/189724/2018. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. Final* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf [Accessed 29.10.2021].
 17. 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].
 18. 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].
 19. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2021. *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/a8c7ee220d417aec79fd1420bcc30151/Verfo_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf [Accessed 29.10.2021].
 20. 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. *Eur Respir J*, 57.
 21. 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.
 22. 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].
 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. *BMC Infect Dis*, 19, 733.
 24. 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*.

25. 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.
26. 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.
27. OTSUKA PHARMACEUTICALS 2018a. CLINICAL STUDY REPORT. 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 Patients on Therapy With an Optimized Background Regimen of Antituberculosis Drugs. Protocol No. 242-12-232.
28. OTSUKA PHARMACEUTICALS 2018b. PROTOCOL. 242-12-401: Compassionate use of delamanid for patients with multidrug-resistant tuberculosis with limited therapeutic options. Protocol No. 242-12-401.
29. OTSUKA PHARMACEUTICALS 2020a. 242-12-401: COMPASSIONATE USE OF DELAMANID FOR PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS WITH LIMITED THERAPEUTIC OPTIONS FINAL COMPASSIONATE USE REPORT. DELAMANID.
30. OTSUKA PHARMACEUTICALS 2020b. CLINICAL STUDY REPORT. 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 Therapy with an Optimized Background Regimen of Antituberculosis Drugs over a 6-Month Treatment Period. Protocol No. 242-12-233.
31. OTSUKA PHARMACEUTICALS 2021. CSR ERRATUM. 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 Therapy with an Optimized Background Regimen of Antituberculosis Drugs over a 6-Month Treatment Period. Protocol No. 242-12-233.
32. 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].
33. 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.

34. SEDDON, J. A., HESSELING, A. C., MARAIS, B. J., MCILLERON, H., PELOQUIN, C. A., DONALD, P. R. & SCHAAF, H. S. 2012. Paediatric use of second-line anti-tuberculosis agents: a review. *Tuberculosis (Edinb)*, 92, 9-17.
35. 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.
36. WHO ICTRP 2013a. A 6-Month Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic (PK) Trial of Delamanid in Pediatric Participants With Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB).
37. WHO ICTRP 2013b. Pharmacokinetic and Safety Trial to Determine the Appropriate Dose for Pediatric Patients With Multidrug Resistant Tuberculosis = NCT01856634.
38. WHO ICTRP 2016. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB = NCT02754765.
39. WHO ICTRP 2017. Expand New Drugs for TB [endTB] = NCT03259269.
40. WHO ICTRP 2020. endTB trials for Multidrug-Resistant TB = CTRI/2020/07/026414.
41. 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].
42. 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].
43. 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].

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., 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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
2.	ANONYMOUS 2014. Bedaquiline for multidrug-resistant tuberculosis. <i>Drug and therapeutics bulletin</i> , 52, 129-132.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).

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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
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> A2 - Population (Falsche Indikation).
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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
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-	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte

	resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: A systematic review. <i>Journal of Thoracic Disease</i> , 9, 2093-2101.	(Keine klinisch relevanten Daten).
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. <i>The Lancet Infectious Diseases</i> , 21, 975-983.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
11.	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).
12.	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> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten).
13.	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> A6 - Publikationstyp (Letter).
14.	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.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).

	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005229-31-EE .	
15.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
16.	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 Conventional Treatment. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014944-13-LT .	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
17.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
18.	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).
19.	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> A5 - Studientyp (Keine RCT).
20.	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,	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population

	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. <i>New England Journal of Medicine</i> , 366, 2151-2160.	(ausschl. Erwachsene).
21.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
22.	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).
23.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
24.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
25.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
26.	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).

27.	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).
28.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
29.	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., CENTIS, R., D'AMBROSIO, L., VAN DEN BOOM, M., SOTGIU, G. & MIGLIORI, G. B. 2021. Outcome	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).

	of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. <i>Pulmonology</i> .	
30.	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> A6 - Publikationstyp (Conference Abstract).
31.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
32.	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)
33.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
34.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
35.	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	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).

	patients with MDR-/XDR-TB in South Korea. <i>European Respiratory Journal</i> , 54.	
36.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
37.	NCT 2011. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Participants With Multidrug-resistant Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01424670 .	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
38.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
39.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
40.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
41.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
42.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).

43.	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. <i>European Respiratory Journal</i> , 41, 1393-1400.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
44.	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> A4 - Endpunkte (Daten nicht aufschlüsselbar).
45.	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> A6 - Publikationstyp (Letter)
46.	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. <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> , 7, 249-259.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
47.	WELLS, C. D., GUPTA, R., HITTEL, N. & GEITER, L. J. 2015. Long-term mortality assessment of multidrug-resistant	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population

	tuberculosis patients treated with delamanid. <i>The european respiratory journal</i> , 45, 1498-1501.	(ausschl. Erwachsene).
48.	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. <i>Cell biochemistry and biophysics</i> , 67, 957-963.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
49.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).

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.,	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).

	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., 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.	
2.	ANONYMOUS 2014. Bedaquiline for multidrug-resistant tuberculosis. <i>Drug and therapeutics bulletin</i> , 52, 129-132.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
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> A2 - Population (Falsche Indikation).
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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).

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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
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> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten).
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. <i>The Lancet Infectious Diseases</i> , 21, 975-983.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
11.	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).
12.	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	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte

	delamanid in a child with extensively drug-resistant tuberculosis: A case report and review of the literature. <i>Medicine (United States)</i> , 95.	(Keine klinisch relevanten Daten).
13.	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> A6 - Publikationstyp (Letter).
14.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
15.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
16.	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 Conventional Treatment. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014944-13-LT .	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
17.	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	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).

	tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. <i>Lancet Infect Dis</i> , 18, 536-544.	
18.	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).
19.	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. <i>New England Journal of Medicine</i> , 366, 2151-2160.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
20.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
21.	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).
22.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
23.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
24.	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	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population

	Drug-resistant Tuberculosis Receiving Bedaquiline- or Delamanid-Containing Regimens. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 71, 2336-2344.	(ausschl. Erwachsene).
25.	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).
26.	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).
27.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
28.	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.,	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).

	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> .	
29.	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> A6 - Publikationstyp (Conference Abstract).
30.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
31.	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)
32.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).

33.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
34.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
35.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
36.	NCT 2011. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Participants With Multidrug-resistant Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01424670 .	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
37.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
38.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
39.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
40.	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	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).

	PULMONARY SPUTUM CULTURE-POSITIVE, MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS. http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-120-11 .	
41.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
42.	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. <i>European Respiratory Journal</i> , 41, 1393-1400.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
43.	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> A4 - Endpunkte (Daten nicht aufschlüsselbar).
44.	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> A6 - Publikationstyp (Letter)
45.	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.,	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).

	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. <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> , 7, 249-259.	
46.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
47.	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. <i>Cell biochemistry and biophysics</i> , 67, 957-963.	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).
48.	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> A1 - Population (ausschl. Erwachsene).

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> A1 - Population (Erwachsene).
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, S. F., 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> Dublette.

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> Dublette.
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> A4 - Endpunkte (Keine relevanten klinischen Daten).
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> A4 - Endpunkte (Daten nicht aufschlüsselbar).
10.	CTRI/2020/07/026414 2020. endTB trials for Multidrug-Resistant TB. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT)
11.	EUCTR2007-005229-31-EE 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. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene).

12.	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> A1 - Population (Erwachsene).
13.	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).
14.	EUCTR2010-022271-59-LV 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. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene).
15.	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> Dublette.
16.	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> Dublette.

17.	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> Dublette.
18.	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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959566 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
19.	NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY & INFECTIOUS DISEASES 2016. Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
20.	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).
21.	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.	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289 . (Stand: 13.09.2021),	
22.	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> Dublette.
23.	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).
24.	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> Dublette.
25.	NCT00042289 2002a. Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.

26.	NCT00042289 2002b. Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy,. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (PK Studie).
27.	NCT00401271 2006. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of OPC-67683 in Patients With Pulmonary Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Dosisfindung).
28.	NCT00685360 2008. 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> A1 - Population (Erwachsene).
29.	NCT01131351 2010. Safety and Pharmacokinetics (PK) in Multidrug-Resistant (MDR) Refractive Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene).
30.	NCT01424670 2011. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Participants With Multidrug-resistant Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	Ausschlussgrund: A1 - Population (Erwachsene).
31.	NCT01856634 2013. Pharmacokinetic and Safety Trial to Determine the Appropriate Dose for Pediatric Patients With Multidrug Resistant Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	Ausschlussgrund: A5a - Studientyp (Keine RCT).
32.	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),	Ausschlussgrund: A5a - Studientyp (Keine RCT).
33.	NCT02583048 2015. Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Falsche Fragestellung).
34.	NCT02619994 2015. Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).
35.	NCT02754765 2016. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT)

36.	NCT02975570 2016. Efficacy and Tolerability of Delamanid, Linezolid, Pyrazinamide and Levofloxacin. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinischen Daten verfügbar).
37.	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> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten).
38.	NCT03259269 2017. Expand New Drugs for TB [endTB]. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A5a - Studientyp (Keine RCT)
39.	NCT03568383 2018. Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Indikation (Prävention).
40.	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).
41.	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).
42.	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> A4 - Endpunkte (Daten nicht aufschlüsselbar).
43.	NCT03959566 2019a. PanACEA Sutezolid Dose-finding and Combination Evaluation. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
44.	NCT03959566 2019b. PanACEA Sutezolid Dose-finding and Combination Evaluation -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Indikation (Kein MDR).
45.	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).

46.	NCT04421495 2020. Safety and Effectiveness of Delamanid-containing Regimen for MDR-TB Patients in China. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene).
47.	NCT04550832 2020. PanACEA DElpazolid Dose-finding and COmbination DEvelopment (DECODE). (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).
48.	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),	Ausschlussgrund: Dublette.
49.	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),	Ausschlussgrund: A5a - Studientyp (Keine RCT).
50.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 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. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene).
51.	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> A1 - Population (Erwachsene).
52.	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> A1 - Population (Erwachsene).

53.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 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 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
54.	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> A1 - Population (Erwachsene).
55.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2010a. 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 Dos. 2010-022271-59. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene).
56.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2010b. Safety and Pharmacokinetics (PK) in Multidrug-Resistant (MDR) Refractive Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131351 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
57.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2011. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Participants With Multidrug-resistant Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01424670 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
58.	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),	Ausschlussgrund: A5a - Studientyp (Keine RCT).

59.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2013. 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),	Ausschlussgrund: A5a - Studientyp (Keine RCT).
60.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2013. 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),	Ausschlussgrund: A5a - Studientyp (Keine RCT).
61.	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> Dublette.
62.	PACTR201908619497716 2019a. BEAT Tuberculosis (Building Evidence for Advancing New Treatment for Tuberculosis). (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
63.	PACTR201908619497716 2019b. BEAT Tuberculosis (Building Evidence for Advancing New Treatment for Tuberculosis) -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).
64.	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> Dublette.
65.	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> A1 - Population (Gesunde).

66.	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> Dublette.
67.	PER-016-16 2016a. BEDAQUILINE AND DELAMANID FOR MDR-TB TREATMENT. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
68.	PER-016-16 2016b. BEDAQUILINE AND DELAMANID FOR MDR-TB TREATMENT -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Falsche Fragestellung).
69.	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> A4 - Endpunkte (Daten nicht aufschlüsselbar).
70.	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> Dublette.
71.	PER-028-10 2010a. NOT AVAILABLE. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene).
72.	PER-028-10 2010b. NOT AVAILABLE. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
73.	PER-120-11 2012a. 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> A1 - Population (Erwachsene)

74.	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> Dublette.
75.	PER-141-08 2009a. 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> Dublette.
76.	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> A1 - Population (Erwachsene).
77.	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> Dublette.
78.	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-	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten).

	resistant Tuberculosis-PandrTB Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827811 . (Stand: 13.09.2021),	
79.	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> Dublette.

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> A1 - Population (Erwachsene).
2.	BEIJING CHILDREN'S HOSPITAL, SHANDONG UNIVERSITY, ROBERT DEBRÉ HOSPITAL & RENNES UNIVERSITY HOSPITAL 2018. Population Pharmacokinetics of Anti-tuberculosis Drugs in Children With Tuberculosis.	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten).

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625739 . (Stand: 13.09.2021),	
3.	BOSTON UNIVERSITY, NOVARTIS PHARMACEUTICALS, PFIZER, OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD., UNIVERSITY OF CALIFORNIA, S. F., 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> Dublette.
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> Dublette.
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> A4 - Endpunkte (Keine relevanten klinischen Daten).
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> A4 - Endpunkte (Daten nicht aufschlüsselbar).
10.	EUCTR2007-005229-31-EE 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. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene).
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> A1 - Population (Erwachsene).
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 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).
13.	EUCTR2010-022271-59-LV 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. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene).
14.	LEGOCHEM BIOSCIENCES INC, LUDWIG-MAXIMILIANS - UNIVERSITY OF MUNICH, RADBOUD UNIVERSITY & UNIVERSITY OF CALIFORNIA SAN FRANCISCO 2021. PanACEA Delapazolid Dose-finding and Combination DEvelopment (DECODE).	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04550832 . (Stand: 13.09.2021),	
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> Dublette.
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 Evaluation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959566 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
17.	NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY & INFECTIOUS DISEASES 2016. Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
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.	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.

	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289 . (Stand: 13.09.2021),	
20.	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> Dublette.
21.	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).
22.	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> Dublette.

23.	NCT00042289 2002a. Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
24.	NCT00042289 2002b. Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy,. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (PK Studie).
25.	NCT00401271 2006. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of OPC-67683 in Patients With Pulmonary Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Dosisfindung).
26.	NCT00685360 2008. 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> A1 - Population (Erwachsene).
27.	NCT01131351 2010. Safety and Pharmacokinetics (PK) in Multidrug-Resistant (MDR) Refractive Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene).
28.	NCT01424670 2011. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Participants With Multidrug-resistant Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene).
29.	NCT02583048 2015. Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Falsche Fragestellung).
30.	NCT02619994 2015. Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).
31.	NCT02975570 2016. Efficacy and Tolerability of Delamanid, Linezolid, Pyrazinamide and Levofloxacin. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinischen Daten verfügbar).
32.	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-	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 - Endpunkte (Keine klinisch relevanten Daten).

	Infected and HIV-Uninfected Children With MDR-TB. (Stand: 13.09.2021),	
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> A4 - Endpunkte (Daten nicht aufschlüsselbar).
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> A1 - Population (Erwachsene).
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.	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401271 . (Stand: 13.09.2021),	
43.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 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. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene).
44.	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> A1 - Population (Erwachsene).
45.	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> A1 - Population (Erwachsene).
46.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 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 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
47.	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> A1 - Population (Erwachsene).
48.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2010a. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Evaluate the Safety	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene).

	and Efficacy of Delamanid (OPC-67683) Administered Orally as 200 mg Total Daily Dos. 2010-022271-59. (Stand: 13.09.2021),	
49.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2010b. Safety and Pharmacokinetics (PK) in Multidrug-Resistant (MDR) Refractive Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131351 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
50.	OTSUKA PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT COMMERCIALIZATION INC. 2011. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Participants With Multidrug-resistant Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01424670 . (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
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> Dublette.
52.	PACTR201908619497716 2019a. BEAT Tuberculosis (Building Evidence for Advancing New Treatment for Tuberculosis). (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
53.	PACTR201908619497716 2019b. BEAT Tuberculosis (Building Evidence for Advancing New Treatment for Tuberculosis) -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Intervention (Kombinationstherapie).
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> Dublette.
55.	PACTR202007578774941 2020b. Relative Bioavailability of Delamanid 25mg, 50mg and 100mg, Administered to Healthy Adults under Fed Conditions	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Gesunde).

	Dispersed in Water Compared to Tablet Form -. (Stand: 13.09.2021),	
56.	PER-016-16 2016a. BEDAQUILINE AND DELAMANID FOR MDR-TB TREATMENT. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
57.	PER-016-16 2016b. BEDAQUILINE AND DELAMANID FOR MDR-TB TREATMENT -. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Population (Falsche Fragestellung).
58.	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> A4 - Endpunkte (Daten nicht aufschlüsselbar).
59.	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> Dublette.
60.	PER-028-10 2010a. NOT AVAILABLE. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> A1 - Population (Erwachsene).
61.	PER-028-10 2010b. NOT AVAILABLE. (Stand: 13.09.2021),	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.
62.	PER-120-11 2012a. 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> A1 - Population (Erwachsene)
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	<u>Ausschlussgrund:</u> Dublette.

	ORALLY AS 200 mg TOTAL DAILY DOSE FOR SIX MONTHS IN PATIENTS WITH PULMONARY SPUTUM CULTURE-POSITIVE, MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS (Stand: 13.09.2021),	
64.	PER-141-08 2009a. 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> Dublette.
65.	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> A1 - Population (Erwachsene).
66.	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> Dublette.
67.	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).

68.	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> Dublette.
-----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-61 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 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 242-12-232

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	Offene Phase-I-Studie mit Mehrfachdosierung und Altersdeeskalation zur Bewertung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit von Delamanid (OPC-67683) bei pädiatrischen Patienten mit multiresistenter Tuberkulose, die mit einem optimierten Hintergrund-Behandlungsschema von Antituberkulosemedikamenten behandelt werden.
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<p>Hintergrund</p> <p>Die TB-Erkrankung im Kindesalter unterscheidet sich stark von der TB-Erkrankung im Erwachsenenalter. Zu diesen Unterschieden gehören die Zeit zwischen der Exposition und dem Ausbruch der Krankheit, epidemiologische Unterschiede in Bezug auf die Ansteckungsfähigkeit, die Pathophysiologie, die Bazillenbelastung und die klinischen und radiologischen Manifestationen. Bei den meisten Fällen von Tuberkulose im Kindesalter liegt ein kurzer Zeitraum zwischen der Exposition gegenüber einer ansteckenden Person und dem Auftreten der Symptome. Die Unterschiede in der Pathophysiologie und der klinischen Präsentation der TB bei Kindern machen die Diagnose bei Kindern schwieriger als bei Erwachsenen, und die Definitionen von latenter Infektion und aktiver Krankheit sind nicht so klar. Kinder haben auch ein viel höheres Risiko, eine aktive Krankheit zu entwickeln, als Erwachsene. Dieses Risiko ist bei Säuglingen und Kindern unter 2 Jahren am größten. Insgesamt ist das Erkrankungsrisiko bei Säuglingen und Personen im späten Teenageralter am höchsten; das geringste Risiko besteht bei Kindern im Alter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwischen 5 und 10 Jahren, den so genannten "sicheren" Schuljahren.</p> <p>Studie</p> <p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-I-Studie mit Mehrfachdosierung und Altersdeeskalation zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Delamanid bei pädiatrischen Patienten mit MDR-TB, die auch OBR erhielten. Diese Studie wurde an zwei Phase-I-Standorten durchgeführt, die für die Behandlung pädiatrischer Patienten mit MDR-TB qualifiziert sind. Das Protokoll wurde von den zuständigen nationalen Behörden und den jeweiligen Ethik- und Prüfungskommissionen genehmigt. Alle anderen regionalen oder lokalen Notifizierungs- oder Genehmigungsanforderungen wurden erfüllt und eingehalten.</p> <p>Eine offene, unkontrollierte, 6-monatige Erweiterungsstudie (Studie 242-12-233) zur Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und PK von Delamanid, das in den Gruppen 1, 2 und 3 zweimal täglich und in Gruppe 4 je nach Körpergewicht einmal oder zweimal täglich über 6 Monate bei pädiatrischen Patienten mit MDR-TB verabreicht wurde, wurde gemäß dem genehmigten pädiatrischen Prüfkonzept eingeleitet.</p> <p>Nur diejenigen Patienten, die die Studie 242-12-232 abgeschlossen hatten, kamen für die Teilnahme an der Studie 242-12-233 in Frage, und die Patienten der Studie 242-12-233 erhielten Delamanid in Kombination mit OBR. Das optimierte Hintergrund-Behandlungsschema wurde gemäß den WHO-Behandlungsrichtlinien und nach bestem klinischem Ermessen des Prüfarztes verabreicht.</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 	<p>Studienort</p> <p>Diese Studie wurde mit 37 Patienten an zwei Standorten in den folgenden zwei Ländern durchgeführt: auf den Philippinen und in Südafrika.</p> <p>Studiendauer</p> <p>14.03.2013 bis 28.12.2017</p> <p>Rekrutierung</p> <p>keine Angaben</p> <p>Einschlusskriterien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgehensweise bei der Rekrutierung 	<p>1. Männlich oder weiblich</p> <p>2. Alter von Geburt bis einschließlich 17 Jahre</p> <p>3. Bestätigte Diagnose von MDR-TB (inkl. XDR-TB, Pat. sollten für mind. 2 Wochen vor der Eingangsuntersuchung OBR erhalten haben), d. h. positive Kultur für MTB mit Isoniazid- und Rifampicin-Resistenz im Arzneimittel-Empfindlichkeitstest oder ein positiver Schnelltest, der eine Resistenz gegen Rifampicin allein oder gegen Rifampicin und Isoniazid nachwies</p> <p>ODER</p> <p>Verdachtsdiagnose einer pulmonalen oder extrapulmonalen MDR-TB, so dass der behandelnde Arzt beschlossen hat, die Person auf MDR-TB zu behandeln, die einen der folgenden Punkte aufwies:</p> <p>Klinische Probe (z. B. Liquor, Pleuraflüssigkeit, Aszitesflüssigkeit, Lymphknotenaspirat oder anderes Gewebe), die auf eine Tuberkuloseerkrankung hinwies</p> <p>Anhaltender Husten, der > 2 Wochen anhielt</p> <p>Fieber, Gewichtsverlust und Gedeihstörung</p> <p>Befunde auf einer aktuellen Röntgenaufnahme des Brustkorbs (vor Besuch 1), die auf TB hindeuteten</p> <p>UND</p> <p>Haushaltskontakt mit einer Person mit bekannter MDR-TB oder mit einer Person, die während der ordnungsgemäßen Einnahme von Medikamenten gegen resistente TB gestorben war</p> <p>ODER</p> <p>Erstlinien-TB-Behandlung, aber keine klinische Besserung</p> <p>4. Negativer Urin-Schwangerschaftstest für weibliche Patientinnen, die die Menarche erreicht hatten</p> <p>5. Studienspezifische schriftliche Einwilligung/Einverständniserklärung eines Patienten/Vormunds oder eines rechtlich akzeptablen Vertreters, je nach örtlicher Gesetzgebung, vor Beginn aller im Protokoll vorgeschriebenen Verfahren. Darüber hinaus mussten die Patienten der Gruppen 1 und 2 beim Screening eine informierte Einwilligung abgeben und mussten in der Lage sein, vollständig zu verstehen, dass sie jederzeit aus der Studie aussteigen konnten.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Kinder mit Labornachweis einer aktiven Hepatitis B oder C 2. Kinder mit einem Körpergewicht < 5,5 kg (gilt nur für Patienten der Gruppe 4) 3. Bei Patienten mit HIV-Koinfektion: CD4-Zellzahl $\leq 1000/\text{mm}^3$ bei Kindern von 1 bis 5 Jahren und $\leq 1500/\text{mm}^3$ bei Kindern unter 1 Jahr (gilt nur für Patienten der Gruppe 4) 4. Allergie gegen Metronidazol in der Vorgeschichte und jede Krankheit oder jeder Zustand, bei dem die Anwendung von Metronidazol erforderlich war 5. Verwendung von Amiodaron innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments oder Verwendung anderer vordefinierter Antiarrhythmika innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments 6. Schwerwiegende Begleiterkrankungen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen, schwere Atemwegserkrankungen, schwere Durchfallerkrankungen oder Nieren-, Leber- oder neurologische Beeinträchtigungen) 7. Anomalien im Screening-EKG (einschließlich atrioventrikulärer Block, Schenkelblock oder Hemiblock. QRS-Verlängerung > 120 msec oder QTcF-Intervall > 450 msec sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen) 8. Vorbestehende Herzerkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf strukturelle Herzerkrankungen, einschließlich des auf klinischen oder radiologischen Befunden begründeten Verdachts auf eine TB-Beteiligung des Herzens 9. Eine Begleiterkrankung wie Niereninsuffizienz, gekennzeichnet durch Serumkreatininwerte > 1,5 mg/dl, Leberinsuffizienz (ALT oder AST > 3 x ULN), oder Hyperbilirubinämie, gekennzeichnet durch Gesamtbilirubin > 2 x ULN 10. Gleichzeitige Diagnose von schwerer Unterernährung oder Kwashiorkor (Hungerödem) 11. Positives Drogenscreening im Urin (nur Gruppen 1 und 2) 12. Anwendung von Rifampicin und/oder Moxifloxacin innerhalb einer Woche vor der ersten Dosis des Studienmedikaments und/oder vorherige oder gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Lansky Play Performance Score < 50 (gilt nicht für Kinder < 1 Jahr) oder Karnofsky Score < 50</p> <p>14. Verabreichung eines Studienmedikaments innerhalb eines Monats vor Besuch 1</p> <p>15. Schwangere, stillende Patientinnen oder solche Patienten, die innerhalb des in der Einverständniserklärung beschriebenen Zeitrahmens ein Kind empfangen oder zeugen wollten (nur Gruppen 1 und 2)</p>
4	Intervention	<p><u>Interventionen</u></p> <p>Die Patienten wurden nach Altersgruppen eingeteilt und erhielten 10 Tage lang eine der folgenden Behandlungen:</p> <p>Gruppe 1 (im Alter von 12 bis einschließlich 17 Jahren) erhielt die Erwachsenenformulierung Delamanid 100 mg BID (verabreicht als 2 × 50-mg-Tablette) + OBR</p> <p>Gruppe 2 (im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren) erhielt die Erwachsenenformulierung Delamanid 50 mg BID (verabreicht als 1 × 50-mg-Tablette) + OBR</p> <p>Gruppe 3 (im Alter von 3 bis einschließlich 5 Jahren) erhielt die pädiatrische Formulierung Delamanid 25 mg BID (verabreicht als 1 × 25-mg-Tablette) + OBR</p> <p>Gruppe 4 (im Alter von Geburt bis einschließlich 2 Jahren) erhielt die folgende Delamanid-Formulierung, die sich nach dem Körpergewicht bei der Erstuntersuchung richtete:</p> <p>Kinder mit einem Gewicht von > 10 kg erhielten Delamanid 10 mg BID (verabreicht als 2 × 5 mg dispergierbare Tablette) + OBR</p> <p>Kinder mit einem Gewicht von > 8 und ≤ 10 kg erhielten Delamanid 5 mg BID (verabreicht als 1 × 5 mg dispergierbare Tablette) + OBR</p> <p>Patienten mit einem Gewicht ≥ 5,5 kg und ≤ 8 kg erhielten Delamanid 5 mg QD (verabreicht als 1 × 5 mg dispergierbare Tablette) + OBR</p>
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p><u>Studienziele</u></p> <p>Bestimmung der PK von Delamanid und seinen Metaboliten in Kombination mit OBR bei pädiatrischen MDR-TB-Patienten</p> <p>Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Delamanid in</p>

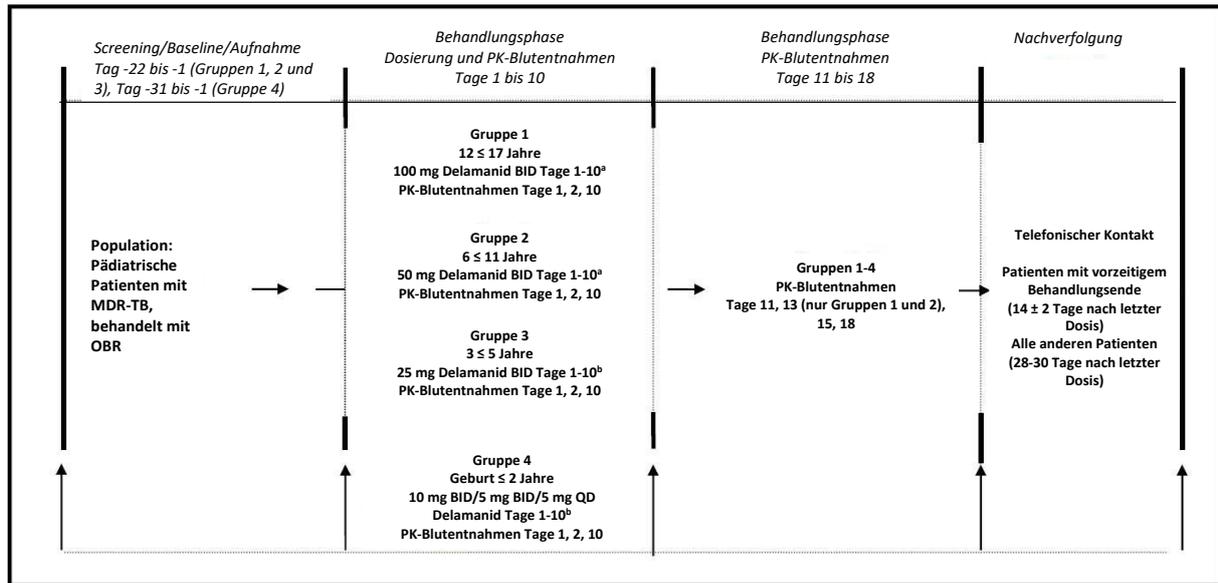
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kombination mit OBR bei pädiatrischen MDR-TB-Patienten Bestimmung der Schmackhaftigkeit der pädiatrischen Formulierung von Delamanid
6	Zielkriterien Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen	<p>Variablen</p> <p>Delamanid</p> <p>1. Nicht-kompartimentelle Analyse</p> <p>Die folgenden PK-Parameter von Delamanid wurden mittels nicht-kompartimenteller Analyse bestimmt:</p> <p>Spitzenkonzentration (maximale Konzentration) des Arzneimittels im Plasma (C_{max}), t_{max}, Fläche unter der Plasma-Zeit-Konzentrationskurve vom Zeitpunkt Null bis 24 Stunden (AUC_{0-24h}) an Tag 1 und Tag 10</p> <p>Akkumulationsverhältnis (Rac) Tag10/Tag1 für AUC_{0-24h}</p> <p>Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2z}) und Gesamtclearance (CL_{ss}/F).</p> <p>Die Plasmakonzentrationen und PK-Parameter wurden, sofern bestimmt, mit deskriptiven Statistiken angegeben.</p> <p>2. POPPK</p> <p>Die Plasmakonzentrationen von Delamanid in verschiedenen Altersgruppen wurden mit Hilfe eines Populationspharmakokinetik (POPPK)-Modellierungsansatzes analysiert, über den gesondert berichtet wird.</p> <p>Delamanid-Metaboliten</p> <p>Die folgenden PK-Parameter wurden für DM-6705 mittels nicht-kompartimenteller Analyse bestimmt: C_{max}, t_{max}, AUC_{0-24h} an Tag 1 und Tag 10 und t_{1/2z}.</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Gemeldete behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs)</p> <p>Vitalzeichen</p> <p>EKGs</p> <p>Holter-Überwachung (falls zutreffend)</p> <p>Klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Serumchemie, Urinanalyse und andere Labortests)</p> <p>Andere Variablen</p> <p>Schmackhaftigkeit</p> <p>Die Schmackhaftigkeit der pädiatrischen Formulierung wurde anhand einer altersgerechten visuellen hedonischen Skala und einer klinischen Beurteilung (nur Gruppen 3 und 4) bewertet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	Die Patienten sollten in 4 aufeinanderfolgende Altersgruppen eingeteilt werden. Gruppe 1 (Alter 12 bis einschließlich 17 Jahre) sollte mindestens 6 Patienten umfassen und musste mindestens 2, aber nicht mehr als 5 weibliche Patientinnen umfassen. Gruppe 2 (Alter 6 - 11 Jahre, einschließlich) sollte mindestens 6 Patienten umfassen. Gruppe 3 (Alter 3 bis einschließlich 5 Jahre) und Gruppe 4 (Alter von Geburt bis einschließlich 2 Jahre) sollten jeweils mindestens 12 Patienten umfassen.
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> Alle Datenverarbeitungen, Zusammenfassungen und Analysen wurden mit SAS-Statistiksoftwarepaketen in der Version 9.4 oder höher durchgeführt. Die Daten wurden in zusammenfassenden Tabellen nach Altersgruppen und, falls zutreffend, nach Versuchszeitpunkten dargestellt. Die deskriptiven kontinuierlichen Statistiken enthielten standardmäßig die Anzahl der Patienten/Beobachtungen (N), Mittelwert, SD, Min und Max; die deskriptiven kategorialen Statistiken enthielten Häufigkeitsangaben und Prozentwerte [n (%)]. Der Nenner für die Prozentberechnungen war die Gesamtzahl der Patienten in der Analytestichprobe oder die Teilmenge der Analytestichprobe, wenn die Analysen nur auf die Teilmenge der Analytestichprobe beschränkt wurden, sofern nicht anders angegeben. Es wurden keine formalen statistischen Hypothesentests durchgeführt. Wurde eine Messung bei ein und demselben Besuch wiederholt, so wurden für die Erstellung der zusammenfassenden Tabellen die letzten Werte der Wiederholung verwendet. Sofern nicht anders angegeben, wurde für alle Analysen das Internationale Einheitensystem verwendet. <u>Handhabung fehlender Daten</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle Analysen wurden auf der Grundlage der beobachteten Daten durchgeführt, und es war keine Imputation fehlender Daten erforderlich.
Ergebnisse		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Behandlungsphase Siehe Abbildung 4 unter der Tabelle
13	Aufnahme / Rekrutierung	Beim Screening wurde den Patienten eine eindeutige Identifikationsnummer (ID) zugewiesen, nachdem sie die ICF/Einverständniserklärung unterschrieben hatten und/oder die ICF/Einverständniserklärung von einem Elternteil oder Erziehungsberechtigten unterschrieben wurde, beginnend mit S0001, basierend auf der sequentiellen Einschreibung in die Studie. Den Patienten wurde bei der Aufnahme in die Studie vor der Verabreichung am ersten Tag für die Gruppen 1, 2, 3 und 4 eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, die sich nach ihrem Alter richtete. Die klinische Prüfstelle führte eine Liste, in der alle Studienteilnehmer oder deren Erziehungsberechtigte anhand ihrer ID-Nummer identifiziert wurden.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Die detaillierte Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2. Insgesamt waren die teilnehmenden Patienten überwiegend asiatischer Herkunft (25 von 37 [67,6 %]). Die Gesamtzahl der männlichen und weiblichen Patientinnen war ungefähr gleich (18 von 37 Patienten waren männlich [48,6 %] und 19 von 37 Patientinnen waren weiblich [51,4 %]). Das Durchschnittsalter der Patienten in den Gruppen 1, 2, 3 und 4 betrug 15,29, 9,42, 4,28 bzw. 1,64 Jahre. Das mittlere Körpergewicht der Patienten in den Gruppen 1, 2, 3 und 4 betrug 39,0, 24,9, 14,2 bzw. 9,8 kg.
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 44 Patienten für diese Studie ausgewählt. An der Studie nahmen 37 männliche und weibliche Patientinnen im Alter von Geburt bis einschließlich 17 Jahren teil, die aufgrund einer bestätigten oder vermuteten MDR-TB mit OBR behandelt wurden. Siebenunddreißig

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten aus allen Alters- und Dosisgruppen schlossen diese Studie ab. Alle teilnehmenden Patienten, die die Studie 242-12-232 abgeschlossen hatten, wurden in die Studie 242-12-233 übernommen. In dieser Studie wurden keine Patienten ersetzt.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.3 zu Sicherheit und Verträglichkeit
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend
19	Unerwünschte Wirkungen	<p>Die detaillierte Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.</p> <p><u>Kurzzusammenfassung der unerwünschten Ereignisse</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung auftraten, und behandlungsbegleitende TEAEs waren ähnlich. Ein behandlungsbegleitendes TEAE wurde als TEAE definiert, das vor dem Ende der Studienmedikament-Verabreichung auftrat.</p> <p>Von den 37 Patienten, die das Studienmedikament erhielten, traten bei 31 Patienten (83,8 %) insgesamt 126 TEAEs auf.</p> <p>Nach Altersgruppen wurde die höchste Inzidenz von TEAEs bei Patienten der Gruppe 4 (12 von 12 Patienten [100,0 %]) gemeldet, gefolgt von Patienten in der Gruppe 2 (5 von 6 Patienten [83,3 %]), Patienten der Gruppe 3 (9 von 12 Patienten [75,0 %]) und Patienten der Gruppe 1 (5 von 7 Patienten [71,4 %]).</p> <p>Es wurde kein UE mit tödlichem Ausgang verzeichnet, und kein Patient brach die Studie aufgrund eines UE ab.</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); MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis; OBR: optimized background treatment regimen; PK: Pharmakokinetik; QD: 1 x täglich

a: Formulierung für Erwachsene

b: Pädiatrische Formulierung

Abbildung 4: Flow-Chart Studie 242-12-232

Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 242-12-233

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	Offene Phase-II-Studie mit Mehrfachdosierung zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Delamanid (OPC-67683) bei pädiatrischen Patienten mit multiresistenter Tuberkulose, die mit einem optimierten Hintergrund-Behandlungsschema von Antituberkulosemedikamenten behandelt werden, über einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten.
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> • Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<p>Hintergrund</p> <p>Delamanid wurde umfassend bei gesunden Erwachsenen und bei Patienten mit unkomplizierter Tuberkulose sowie mit MDR-TB untersucht. Delamanid hat in allen untersuchten Populationen eine geringe Toxizität und gute Verträglichkeit gezeigt. Bis zur Studie 242-12-232 (Studie 232) war Delamanid jedoch nicht in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe untersucht worden.</p> <p>In der Studie 232 sollte die pädiatrische Dosis bei Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren ermittelt werden, die zu einer systemischen Exposition von Delamanid (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve [AUC]) führt, die derjenigen entspricht, die in den zulassungsrelevanten Studien mit Erwachsenen beobachtet wurde, in denen die Wirksamkeit gegen MDR-TB nachgewiesen wurde. Weitere Ziele dieser Studie waren die Sicherheit und Verträglichkeit von Delamanid in Kombination mit einer OBR-Behandlung und die Schmeckhaftigkeit der dispergierbaren Tabletten.</p> <p>Studie</p> <p>Bei der Studie 242-12-233 (Studie 233) handelte es sich um eine sechsmonatige Behandlungsverlängerungsstudie, in der die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit der in Studie 232 verwendeten altersspezifischen Delamanid-Dosierungen untersucht und die Pharmakokinetik (PK) von Delamanid in dieser Bevölkerungsgruppe charakterisiert werden sollte. Die Studie untersuchte auch die Schmeckhaftigkeit (nur Gruppen 3 und 4) der dispergierbaren Tabletten anhand einer altersgerechten visuellen hedonischen Skala und klinischer Bewertungen.</p>
Methoden		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 mit 37 Patienten an 3 Standorten in den folgenden 2 Ländern durchgeführt: auf den Philippinen und in Südafrika.</p> <p><u>Studiendauer</u> 20.07.2013 bis 13.01.2020</p> <p><u>Rekrutierung</u> keine Angaben</p> <p><u>Einschlusskriterien</u> Die wichtigsten Einschlusskriterien lauteten wie folgt: 1) Der Patient hatte die Studie 232 erfolgreich abgeschlossen und erfüllte alle Einschlusskriterien für diese Studie. 2) Alter von Geburt bis einschließlich 17 Jahre.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u> Die wichtigsten Ausschlusskriterien lauteten wie folgt: 1) Patienten, die die Studie 232 nicht abgeschlossen hatten. 2) Schwerwiegende Begleiterkrankungen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen, schwere Atemwegserkrankungen, schwere Durchfallerkrankungen oder Nieren-, Leber- oder neurologische Beeinträchtigungen).</p>
4	Intervention	<p><u>Interventionen</u> Delamanid wurde 182 Tage lang verabreicht. Die Studie wurde nacheinander in 4 Gruppen von pädiatrischen Patienten durchgeführt:</p> <p>Gruppe 1 (im Alter von 12 bis einschließlich 17 Jahren) erhielt die Erwachsenenformulierung Delamanid 100 mg BID (verabreicht als 2 × 50-mg-Tabletten BID) + OBR (n = 6 geplant; n = 7 eingeschlossen)</p> <p>Gruppe 2 (im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren) erhielt die Erwachsenenformulierung Delamanid 50 mg BID (verabreicht als 1 × 50-mg-Tablette BID) + OBR (n = 6)</p> <p>Gruppe 3 (im Alter von 3 bis einschließlich 5 Jahren) erhielt die pädiatrische Formulierung Delamanid 25 mg BID (verabreicht als 1 × 25 mg dispergierbare Tablette BID) + OBR (n = 12)</p> <p>Gruppe 4 (im Alter von Geburt bis einschließlich 2 Jahren) erhielt die folgende pädiatrische Formulierung von Delamanid in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abhängigkeit vom Körpergewicht bei der Erstuntersuchung (n = 12):</p> <p>Kinder > 10 kg erhielten Delamanid 10 mg BID (verabreicht als 2 × 5 mg dispergierbare Tablette) + OBR</p> <p>Kinder mit einem Gewicht von > 8 und ≤ 10 kg erhielten Delamanid 5 mg BID (verabreicht als 1 × 5 mg dispergierbare Tablette) + OBR</p> <p>Kinder ≤ 8 kg erhielten Delamanid 5 mg QD (verabreicht als 1 × 5 mg dispergierbare Tablette) + OBR.</p> <p>Die Delamanid-Dosis wurde bei Patienten der Gruppe 4 je nach Bedarf auf der Grundlage der Gewichtsmessung bei bestimmten Studienbesuchen (Besuch 5, 7, 9, 11 und 12) angepasst.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Studienziele</u></p> <p>Die primären Ziele dieser Studie waren:</p> <p>Bewertung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Delamanid und seinen Metaboliten in Kombination mit einem OBR während einer 6-monatigen Behandlungsdauer bei pädiatrischen Patienten mit MDR-TB.</p> <p>Berichterstattung über die Plasmakonzentrationen von Delamanid und Metaboliten an jedem Besuchstag nach Altersgruppen und Durchführung einer Populations-PK-Analyse von Delamanid bei Verabreichung von Delamanid in Kombination mit einem OBR während einer 6-monatigen Behandlungsdauer bei pädiatrischen Patienten mit MDR-TB.</p> <p>Die sekundären Ziele waren:</p> <p>Bewertung der PK/pharmakodynamischen (PD) Beziehung von Delamanid und seinen Metaboliten-Plasmakonzentrationen und der Veränderung des korrigierten QT-Intervalls (QTc) bei der Verabreichung von Delamanid in Kombination mit OBR während einer 6-monatigen Behandlungsdauer bei pädiatrischen Patienten mit MDR-TB.</p> <p>Bewertung der Wirksamkeit von Delamanid bei Verabreichung in Kombination mit einem OBR während eines 6-monatigen Behandlungszeitraums bei pädiatrischen Patienten mit MDR-TB.</p> <p>Bestimmung der Schmackhaftigkeit von dispergierbaren Delamanid-Tabletten.</p>
6	Zielkriterien	<u>Primäre Ergebnisvariablen</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen	<p>Die Sicherheit und Verträglichkeit von Delamanid wurde anhand der folgenden Variablen bewertet:</p> <p>Gemeldete behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs)</p> <p>Körperliche Untersuchung einschließlich Sehtest und Audiometrie</p> <p>Vitalparameter</p> <p>Elektrokardiogramme (EKGs)</p> <p>Holter-Überwachung (falls zutreffend)</p> <p>Klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Serumchemie, Urinanalyse und andere Labortests)</p> <p>Die pharmakokinetischen Variablen waren wie folgt:</p> <p>PK-Parameter aus der Populations-PK-Analyse (POPPK), die Daten aus dieser Studie und aus der Studie 232 verwendet, wurden berichtet</p> <p><u>Sekundäre Variablen</u></p> <p>Die pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Variablen waren wie folgt:</p> <p>Es wurde eine PK/PD-Analyse durchgeführt, um die Beziehung zwischen den Plasmakonzentrationen von Delamanid und DM-6705 und den Veränderungen des QTc-Intervalls zu bestimmen.</p> <p>Die Wirksamkeitsvariablen waren wie folgt:</p> <p>Die Wirksamkeit von Delamanid bei der Behandlung pädiatrischer MDR-TB-Patienten wurde anhand der Röntgenaufnahme des Brustkorbs (bei Patienten mit Lungenerkrankung), des Körpergewichts und der Körpergröße sowie des Verschwindens der TB-Symptome (nach Einschätzung des Prüfarztes) beurteilt.</p> <p>Darüber hinaus wurde die Sputumkultur-Konversion (SCC) (bei kulturpositiven Patienten) bei Patienten bewertet, die in der Lage waren, Sputum (oder andere biologische Proben) für die mikrobiologische Bewertung gemäß den Anforderungen des nationalen TB-Programms zu produzieren. Die mikrobiologische Untersuchung von Sputum oder anderen biologischen Proben (z. B. Liquor, Pleuraflüssigkeit, Aszites, Gelenkflüssigkeit, Lymphknotenaspirate) war im Rahmen dieses Prüfplans nicht erforderlich; sie konnten jedoch vom Prüfer im Rahmen der routinemäßigen Behandlung</p>

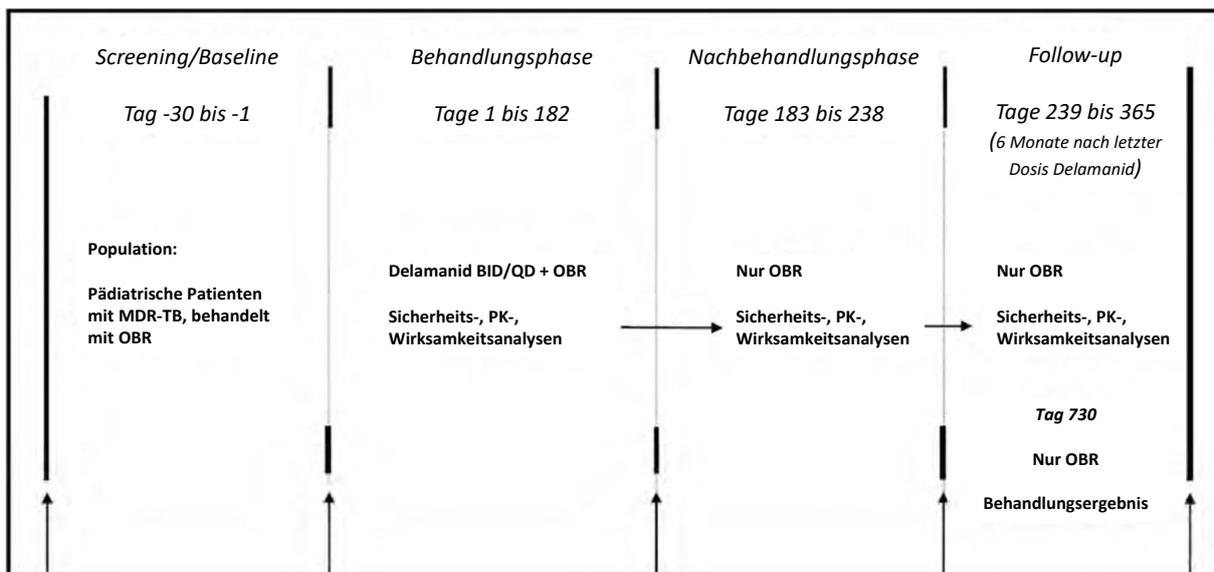
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des Patienten entnommen worden sein. Bei Patienten, die in der Lage waren, Sputum (oder andere Proben) für die mikrobiologische Auswertung gemäß den Anforderungen des Nationalen Tuberkuloseprogramms zu produzieren, wurden alle verfügbaren Ergebnisse für Abstrichmikroskopie, Kultur, Identifizierung und Medikamentenempfindlichkeit in der Patientenakte als außerplanmäßiger Besuch erfasst.</p> <p>Hinweis: Aufgrund der Datenverfügbarkeit wurden keine zusammenfassenden Tabellen für SCC oder die Medikamentenempfindlichkeit erstellt.</p> <p><u>Andere Variablen</u></p> <p>Schmackhaftigkeit</p> <p>Die Schmackhaftigkeit der pädiatrischen Formulierung (d. h. der dispergierbaren Tabletten) wurde anhand einer altersgerechten visuellen hedonischen Skala und einer klinischen Beurteilung (nur Gruppen 3 und 4) bewertet.</p>
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	Da die Patienten direkt aus der Studie 232 übernommen wurden, wurde für diese Studie keine Berechnung der Power und des Stichprobenumfangs durchgeführt, und aufgrund des geringen Stichprobenumfangs war kein formeller statistischer Hypothesentest geplant. Alle statistischen Darstellungen waren deskriptiv.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Nicht zutreffend (offene Studie)
9	Verblindung	Nicht zutreffend (offene Studie)
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 Analyseeinheit: 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><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Alle Datenverarbeitungen, Zusammenfassungen und Analysen wurden mit SAS-Statistiksoftwarepaketen in der Version 9.4 oder höher durchgeführt. Die Daten werden in zusammenfassenden Tabellen nach Altersgruppen und ggf. nach Studienzeitpunkten dargestellt.</p> <p>Deskriptive kontinuierliche Statistiken enthalten standardmäßig die Anzahl der Patienten/Beobachtungen (N), den Mittelwert, die Standardabweichung (SD), den Minimal- und Maximalwert; deskriptive</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kategoriale Statistiken enthalten Häufigkeitsangaben und Prozentangaben [n (%)]. Der Nenner für Prozentberechnungen ist die Gesamtzahl der Patienten in der Analytestichprobe oder die Teilmenge der Analytestichprobe, wenn die Analysen nur auf die Teilmenge der Analytestichprobe beschränkt sind, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Es wurden keine formalen statistischen Hypothesentests durchgeführt.</p> <p>Wenn eine Messung für denselben Besuch wiederholt wurde, wurde der letzte der Wiederholungswerte für die Erstellung der zusammenfassenden Tabellen verwendet. Das Internationale Einheitensystem (SI) wird für alle Analysen verwendet, sofern nicht anders angegeben.</p> <p><u>Handhabung fehlender Daten</u></p> <p>Alle Analysen wurden auf der Grundlage der beobachteten Daten durchgeführt, und es war keine Imputation fehlender Daten erforderlich.</p>
Ergebnisse		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p><u>Behandlungsphase</u></p> <p>Siehe Abbildung 5 unter der Tabelle</p>
13	Aufnahme / Rekrutierung	<p>Da es sich bei der Studie um eine Verlängerung der Studie 242-12-232 (Studie 232) handelt, mussten die Patienten die Studie 232 abschließen, um an der aktuellen Studie 242-12 233 (Studie 233) teilnehmen zu können. Patienten, die die Studie 232 abgeschlossen hatten und sich für die Teilnahme an Studie 233 entschieden, mussten innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der Studie 232 in die Studie 233 wechseln. Sollten Patienten die Studie 232 vorzeitig beendet oder sich gegen eine Teilnahme an der Studie 233 entschieden haben, wurden sie rekrutiert, um zunächst an der Studie 232 teilzunehmen und diese abzuschließen und dann in die Studie 233 zu wechseln.</p>
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	<p>Die detaillierte Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.</p> <p>Insgesamt waren die teilnehmenden Patienten überwiegend asiatischer Herkunft (25/37 [67,6 %]). Die Gesamtzahl der männlichen und weiblichen Patientinnen hielt sich in etwa die Waage (18/37 [48,6 %] waren männlich und 19/37 [51,4 %] waren weiblich). Das Durchschnittsalter der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten in den Gruppen 1, 2, 3 und 4 betrug 15,37, 9,51, 4,37 bzw. 1,79 Jahre. Das mittlere Körpergewicht der Patienten in den Gruppen 1, 2, 3 und 4 betrug 38,4, 25,1, 14,8 bzw. 10,3 kg. Die durchschnittliche Körpergröße der Patienten betrug 106,1 cm und in den Gruppen 1, 2, 3 und 4 151,9, 123,3, 98,4 bzw. 78,6 cm.
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 37 Patienten untersucht, in die Studie aufgenommen und mit Delamanid behandelt. Von den 37 eingeschriebenen Patienten stammten 25/37 (67,6 %) von den Philippinen und 12/37 (32,4 %) aus Südafrika. Fünfunddreißig (94,6 %) der Patienten schlossen die Studie ab, d. h. sie wurden beim letzten geplanten Besuch der Studie (der Nachuntersuchung an Tag 365) untersucht.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Die detaillierte Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.3.1. Behandlungsergebnis Insgesamt galten 15/37 (40,5 %) Patienten am Ende der Behandlung als geheilt, und bei insgesamt 18/37 (48,6 %) Patienten war die Behandlung nach 24 Monaten abgeschlossen, wie vom Prüfarzt beurteilt. Gemäß den WHO-Richtlinien wurden diejenigen Patienten als behandelte Patienten definiert, die die Behandlung abgeschlossen hatten, aber nicht über genügend Daten verfügten, um als geheilt zu gelten. 2/37 (5,4 %) Patienten wurden als "lost to follow up" eingestuft, und 2/37 (5,4 %) Patienten starben.
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend
19	Unerwünschte Wirkungen	Die detaillierte Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.3.3. Kurzzusammenfassung der unerwünschten Ereignisse Insgesamt wurden 246 TEAEs von 37 Patienten gemeldet, von denen die meisten einen leichten Schweregrad aufwiesen. Es gab 8/37 (21,6 %) Patienten mit schwerwiegenden TEAEs (5 Patienten in Gruppe 4 [Gruppe 0 - 2 Jahre]) und 7/37 (18,9 %) Patienten mit schweren TEAEs. Während der Studie kam es zu 2 Todesfällen (jeweils 1 Patient in Gruppe 3 [Gruppe 3 - 5

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Jahre] und Gruppe 4 [Gruppe 0 - 2 Jahre]). Kein Patient brach die Studie aufgrund von TEAEs ab.
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); MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis; OBR: optimized background treatment regimen; PK: Pharmakokinetik; QD: 1 x täglich

Abbildung 5: Flow-Chart Studie 242-12-233

Tabelle 4-63 (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>Hintergrund</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>Studie</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>Studienort</p> <p>Das CU-Programm wurde in 20 Ländern durchgeführt (siehe Tabelle 4-30).</p> <p>Studiendauer</p> <p>01.02.2014 bis 30.11.2019</p> <p>Rekrutierung</p> <p>keine Angaben</p> <p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patienten mit MDR-TB mit begrenzten therapeutischen Möglichkeiten; 2) Männliche und weibliche Patienten im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mehr als 20 kg; 3) Patienten, die nicht an einer laufenden klinischen Studie mit Delamanid teilnehmen können; 4) Patienten, die eine Tuberkulosebehandlung und -versorgung in einer Gesundheitseinrichtung erhalten, die die Mindestanforderungen für die Standortwahl erfüllt; 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

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 6 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. Von den insgesamt 202 Patienten waren 17 % (34/202) Kinder im Alter zwischen 6 und 17 Jahren. Das Durchschnittsgewicht der pädiatrischen Patienten betrug 53 kg (Standardabweichung 14,9 kg).
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden,	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	
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 Schätzmethoden	Die Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.3.2. Behandlungsergebnis Von der pädiatrischen Untergruppe, die bei Studienbeginn kulturpositiv war und ihre Behandlung mit Delamanid plus OBR abgeschlossen hatte, wiesen 80 % (20/25) nach 24 Wochen einen negativen Kulturstatus auf.
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend
19	Unerwünschte Wirkungen	Die detaillierte Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.3.3. Kurzzusammenfassung der unerwünschten Ereignisse Bei den pädiatrischen Patienten wurden 21 SUEs bei 5 Patienten (15 %) gemeldet. 16 dieser Ereignisse wurden in kausalem Zusammenhang mit Delamanid gemeldet, wobei alle Ereignisse bei 2 Patienten auftraten.
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 6: 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 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 242-12-232

Studie: 242-12-232

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report 242-12-232	CSR_242-12-232

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: 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 I.

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.

Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 242-12-233

Studie: 242-12-233

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report 242-12-233	CSR_242-12-233

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: Behandlungsergebnis****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.

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.

Tabelle 4-66 (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****5. 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.

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:

Bei nicht randomisierten unkontrollierten offenen Studien ist grundsätzlich ein erhöhtes Verzerrungspotenzial gegeben.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene Studie der Phase II.

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:

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:
