

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bedaquilin (Sirturo®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse der Studien C208 und STREAM STAGE 2 sowie ergänzend TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE.....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BDQ	Bedaquilin
BR	Sockeltherapie (engl. Background regime)
DLM	Delamanid
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
MDR-TB	Multiresistente Tuberkulose (engl. Multidrug Resistant Tuberculosis)
NA	Nicht abschätzbar
PBRER	engl. Periodic Benefit Risk Evaluation Report
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SoC	Standard of Care
SOC	System organ class
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs	Versus
WHO	World Health Organization
XDR-TB	Extensively drug-resistant Tuberculosis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B – 2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bedaquilin
Handelsname:	Sirturo®
ATC-Code:	J04AK05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41156
Pharmazentralnummer (PZN)	11081214 16759690
ICD-10-GM-Code	<p>A15.0 Lungentuberkulose, durch mikroskopische Untersuchung des Sputums gesichert, mit oder ohne Nachweis durch Kultur oder molekularbiologische Verfahren</p> <p>Tuberkulös:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronchiektasie • Fibrose der Lunge • Pneumonie • Pneumothorax <p>durch mikroskopische Untersuchung des Sputums gesichert, mit oder ohne Nachweis durch Kultur oder molekularbiologische Verfahren</p> <p><u>Im Besonderen:</u></p> <p>A15.1 Lungentuberkulose, nur durch Kultur gesichert Unter A15.0 aufgeführte Zustände, nur durch Kultur gesichert</p> <p>A15.2 Lungentuberkulose, histologisch gesichert Unter A15.0 aufgeführte Zustände, histologisch gesichert</p>

	<p>A15.3 Lungentuberkulose, durch sonstige und nicht näher bezeichnete Untersuchungsverfahren gesichert Unter A15.0 aufgeführte Zustände, die gesichert sind, bei denen jedoch keine Angabe darüber vorliegt, mit welchem Verfahren sie gesichert wurden Unter A15.0 aufgeführte Zustände, molekularbiologisch gesichert</p> <p>A16.0 Lungentuberkulose, weder bakteriologisch, molekularbiologisch noch histologisch gesichert Tuberkulös: • Bronchiektasie • Fibrose der Lunge • Pneumonie • Pneumothorax weder bakteriologisch, molekularbiologisch noch histologisch gesichert</p> <p><u>Im Besonderen:</u></p> <p>A16.1 Lungentuberkulose, bakteriologische, molekularbiologische und histologische Untersuchung nicht durchgeführt Unter A16.0 aufgeführte Zustände, bakteriologische, molekularbiologische und histologische Untersuchung nicht durchgeführt</p> <p>A16.2 Lungentuberkulose ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung Lungentuberkulose Tuberkulös: • Bronchiektasie • Fibrose der Lunge • Pneumonie • Pneumothorax o.n.A. (ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung)</p> <p>U82.-! Mykobakterien mit Resistenz gegen Antituberkulotika (Erstrangmedikamente)</p> <p><u>Im Besonderen:</u></p> <p>U82.0! Mycobacterium tuberculosis mit Resistenz gegen ein oder mehrere Erstrangmedikamente <i>Exkl.:</i> Resistenz sowohl gegen Isoniazid als auch gegen Rifampicin sowie gegebenenfalls gegen weitere Erstrangmedikamente (U82.1!)</p>
--	---

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)^a	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^b
SIRTURO wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.	05.03.2014	A
a: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die erwachsenen Patienten. b: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teil der Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	Nicht zutreffend.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p>		

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

Bedaquilin wurde am 26. August 2005 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden durch die European Medicines Agency (EMA) ausgewiesen (EU/3/05/314). Am 14. März 2014 wurde die Aufrechterhaltung dieses Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens offiziell bestätigt.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und Kapitel 5 § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Bedaquilin durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen.

Bei Bedaquilin handelt es sich um ein Antibiotikum, welches in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Bedaquilin wird abgeleitet aus der bereits 2019 durch den G-BA bewerteten, zulassungsbegründenden doppelblinden RCT C208 bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der MDR-TB, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. Für die abschließende Bewertung der Mortalität wird die Studie STREAM STAGE 2 als valide und aussagekräftig erachtet. Es werden alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie dargestellt, um die in Bezug auf Mortalität im Beschluss aus 2019 beschriebenen Unsicherheiten zu klären.

Die Ergebnisse der Studien TB-PRACTECAL, NEXt und DELIBERATE werden ergänzend dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte bei schweren und häufig letal verlaufenden Erkrankungen angesehen. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz.

In der Studie C208 traten bis Woche 120 zehn Todesfälle im Bedaquilinarm (12,7%) und drei Todesfälle im Placeboarm (3,7%) auf; das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 2,61 [0,73; 9,28]; p=0,1258; HR [95 %-KI]: 3,23 [0,85; 12,27]; p=0,085).

Nach Auffassung der Prüfarzte steht kein Todesfall im Interventionsarm Bedaquilin/BR in einem Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Bedaquilin. Zu diesem Ergebnis ist auch der Ausschuss für Humanarzneimittel (engl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency, EMA) gekommen. In seinem Bericht aus dem Jahr 2014 stellt er fest, dass die relativ kleine Anzahl an Patienten in der RCT C208, das fehlende gemeinsame Muster der Todesfälle und der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

fehlende zeitliche Zusammenhang der verstorbenen Patienten keinen Kausalzusammenhang mit Bedaquilin erlauben. Die Sicherheit von Bedaquilin wird im Rahmen der regelmäßig aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (engl. Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER) sowie Periodic Safety Update Report (PSUR)) von der EMA bewertet. Diese Berichte umfassen Sicherheitsdaten aus weltweiten Quellen (z.B. Studiendaten, Early Access-Programmen, Daten aus der Versorgungsrealität, wissenschaftliche Literatur). Basierend auf der Überprüfung dieser Daten ist die bereits bei der Zulassung von Bedaquilin festgestellte positive Einschätzung des Nutzen-Risiko-Profiles für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonaler MDR-TB bis heute unverändert.

In der Studie STREAM STAGE 2 zeigt sich in der MDR-TB Population bei 7 (4,7 %) Todesfällen im Bedaquilinarm (Orales BDQ-haltiges Regime, Arm C) und 4 (2,8 %) Todesfällen im Kontrollarm (Arm B) kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (RR [95%-KI]: 1,616 [0,483; 5,406]; $p=0,4358$; HR [95%-KI]: 1,697 [0,497; 5,797]; $p=0,3989$).

Die Studie TB-PRACTECAL weist mit insgesamt 3 Todesfällen über drei verschiedene Bedaquilin-haltige Therapiearme mit 400 behandelten Patienten gegenüber 7 Todesfällen bei 152 behandelten Patienten im Vergleichsarm keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben auf. In der NEXt Studie treten in Interventions- und Kontrollarm gleich viele Todesfälle auf (jeweils vier). In der dreiarmligen DELIBERATE Studie gibt es keinen Todesfall in den Bedaquilin-haltigen Therapiearmen.

Mit Vorliegen eines inzwischen starken Evidenzpaketes zeigt sich, dass es keinen Nachteil für BDQ-haltige Regime bezogen auf die Mortalität gibt. Für die Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich abschließend auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse kein Mortalitäts-Nachteil.

Morbidität

Zur Auswertung der Ergebnisse für den Endpunkt Heilung wird das relative Risiko herangezogen.

Heilung

Die möglichst frühzeitige Heilung der pulmonalen MDR-TB ist das oberste Ziel der antituberkulotischen Therapie. Nur durch eine Heilung der MDR-TB können der frühzeitige Tod des Patienten, Rückfälle sowie die Übertragung verhindert werden. Darüber hinaus ist Heilung ein wichtiger Bestandteil der TB-Präventionsmaßnahmen, da nur so die Entstehung weiterer Resistenzen sowie die flächendeckende Ausbreitung der MDR-TB nachhaltig verhindert werden können. Es handelt sich somit um einen Endpunkt, der für den einzelnen Patienten von höchster Relevanz ist, dem aber auch eine große Bedeutung für die öffentliche Gesundheit beigemessen werden muss.

Der Endpunkt Heilung wird in den Studien C208 und STREAM STAGE 2 erhoben. Für die Studie C208 wird die präspezifizierte WHO-Definition von 2008 dargestellt. Für die Studie STREAM STAGE 2 wird die präspezifizierte WHO-Definitionen für 2021 dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse für die WHO-Definitionen von 2008 und 2013 dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Anteil der Patienten in der RCT C208, die eine Heilung erreicht haben (WHO 2008), liegt im Interventionsarm bei 57,0% vs. 33,3% im Kontrollarm. Damit besteht für die Patienten eine um 67,0% statistisch signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit, unter Bedaquilin im Vergleich zu Placebo/BR eine Heilung zu erfahren (RR [95 %-KI]: 1,67 [1,17; 2,38]; p= 0,0055).

Der Anteil der Patienten in der Studie STREAM STAGE 2, die eine Heilung erreicht haben (WHO-Definition 2008), liegt im Interventionsarm bei 80,0% vs. 64,5% im Kontrollarm. Damit besteht für die Patienten eine um 24,0% statistisch signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit, unter Bedaquilin im Vergleich zum Kontrollregime eine Heilung zu erfahren (RR [95 %-KI]: 1,24 [1,07; 1,44] p=0,0040).

Die Heilungsraten für die WHO-Definition von 2013 liegen in der Studie STREAM STAGE 2 bei 80,0% im oralen BDQ-haltigen Regime (Arm C) vs. 65,2% im Kontrollregime (Arm B). Das Ergebnis ist statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,23 [1,06; 1,42] p=0,0057). Für die WHO-Definition von 2021 liegen Heilungsraten von 78,0% im oralen BDQ-haltigen Regime (Arm C) vs. 61,7% im Kontrollregime (Arm B) vor. Das Ergebnis ist ebenfalls statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,26 [1,08; 1,48] p=0,0031).

Zusammenfassung Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich auf Basis des Endpunktes Heilung ein erheblicher Zusatznutzen. Die Ergebnisse zum Endpunkt Heilung zeigen in den Studien C208 und STREAM STAGE 2, dass Patienten, unabhängig von der gewählten WHO-Definition, in Bedaquilin-haltigen Therapieregimen statistisch signifikante erhöhte Heilungsraten erreichen. Daher ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Bedaquilin, welcher sich aufgrund der nachhaltigen und erst durch Bedaquilin erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, ausgedrückt durch die Heilung der MDR-TB, zeigt.

Sicherheit und Verträglichkeit

Sicherheitsendpunkte werden in Form von unerwünschten Ereignissen berichtet. Es wird zur Auswertung der Endpunkte das relative Risiko herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

In den Studien C208 und STREAM STAGE 2 zeigen sich für die Sicherheitsendpunkte jegliche unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) keine signifikanten Unterschiede. Für den Sicherheitsendpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen, zeigt sich in der Studie C208 ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Zusätzlich werden die publizierten Ergebnisse aus den Studien TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE ergänzend diskutiert.

In der RCT TB-PRACTECAL zeigt sich ein Verhältnis von 16 vs. 69 Ereignissen (Bedaquilin-haltigen Interventionsarm vs. Kontrollarm) bei schweren UE (Grad ≥ 3) zu Woche 72. In der RCT NExT zeigt sich ein ausgewogenes Bild mit vergleichbar vielen Ereignissen über die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verschiedenen Sicherheitsendpunkte. Auch in der Studie DELIBERATE wird berichtet, dass die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse mit der Sockeltherapie in Verbindung stehen und nicht mit Bedaquilin.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In der Studie C208 zeigen sich für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse/Myopathie, schwere Ereignisse der Haut, Torsades de Pointes / QT-Verlängerung, ausgewählte Erkrankungen der Leber keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Studie STREAM STAGE 2 ergeben sich für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse akute Pankreatitis, schwere kutane Nebenwirkungen sowie Torsades de Pointes / QT Verlängerung keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei dem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse Leberstörungen zeigen sich für schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse Leberstörungen ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das orale BDQ-haltige Regime (Arm C) im Vergleich zum Kontrollregime (Arm B) (RR [95 %-KI]: 0,70 [0,54; 0,90]; $p=0,0051$). Das orale BDQ-haltige Regime verringert somit das Risiko jeglicher unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse Leberstörungen um 30% im Vergleich zum Kontrollarm.

Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse

In der Studie C208 und STREAM STAGE 2 zeigen sich für jegliche UE auf SOC/PT Ebene vereinzelte signifikante Unterschiede (zum Vor- und Nachteil von BDQ) zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt zeigt sich ein ausgewogenes Nebenwirkungsprofil.

Zusammenfassung Sicherheit und Verträglichkeit

Im Vergleich zwischen den Bedaquilin-haltigen Interventionsarmen und den Kontrollarmen zeigen sich für die Sicherheitsendpunkte in den Studien C208 und STREAM STAGE 2 auf Ebene der Gesamtraten keine signifikanten Unterschiede. In der Detaildarstellung treten auf der Ebene jeglicher UE der primären SOC und den jeweiligen PT sowie in einem UE von besonderem Interesse statistisch signifikante Unterschiede auf. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil.

Das ausgewogene Sicherheitsprofil von Bedaquilin in den Studien C208 und STREAM STAGE 2 wird durch die ergänzenden Studien TB-PRACTECAL, NEXt und DELIBERATE bestätigt. Weiterhin zeigen sich auch bei längerer Bedaquilingabe von mehr als 24 Wochen keine neuen Sicherheitssignale.

Das Evidenzpaket aus dem in Kapitel 4.4.2 dargestellten Sicherheitsendpunkten zeigt ein insgesamt positives Sicherheitsprofil für Bedaquilin. Es lässt sich für Bedaquilin in der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit kein Beleg für einen höheren oder geringeren Schaden ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teil der Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse der Studien C208 und STREAM STAGE 2 sowie ergänzend TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE.

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Mortalität	
Gesamtüberleben	
C208^a	Kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
12,7% vs. 3,7% (10/79 vs. 3/81) RR [95%-KI]: 2,61 [0,73; 9,28]; p=0,1258 HR [95%-KI]: 3,23 [0,85; 12,27]; p=0,0855	
STREAM STAGE 2^b	
4,7% vs. 2,8% (7/150 vs. 4/141) RR [95%-KI]: 1,62 [0,48; 5,41]; p=0,4358 HR [95%-KI]: 1,70 [0,50; 5,80]; p=0,3989	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
TB-PRACTECAL^c (ergänzend dargestellt)	
<u>BPaL vs. SoC</u> 0,81% vs. 4,61% (1/123 vs. 7/152) RR [95%-KI]: 0,18 [0,02; 1,42]; p=0,10252	
<u>BPaLC vs. SoC</u> 1,58% vs. 4,61% (2/126 vs. 7/152) RR [95%-KI]: 0,34 [0,07; 1,63]; p=0,1790	
<u>BPaLM vs. SoC</u> 0% vs. 4,61% (0/151 vs. 7/152) RR [95%-KI] ^d : 0,07 [0,00; 1,16]; p=0,0636	
NexT^e (ergänzend dargestellt)	
<u>BDQ/LZD vs. SoC</u> 8,16% vs. 9,09% (4/49 vs. 4/44) RR [95%-KI]: 0,90 [0,24; 3,40]; p=0,8735	
DELIBERATE^f (ergänzend dargestellt)	
<u>BDQ</u> 0% (0/24)	Erheblicher Zusatznutzen
<u>DLM</u> 3,6% (1/28)	
<u>BDQ+DLM</u> 0% (0/24)	
Morbidität	
Heilung (WHO 2008)	
C208^a	
57,0% vs. 33,3% (45/79 vs. 27/81) RR [95%-KI]: 1,67 [1,17; 2,38]; p=0,0055	
STREAM STAGE 2^b	
80,0% vs. 64,5% (120/150 vs. 91/141) RR [95%-KI]: 1,24 [1,07; 1,44]; p=0,0040	
Heilung (WHO 2013)	
STREAM STAGE 2^b	
80,0% vs. 65,2% (120/150 vs. 92/141) RR [95%-KI]: 1,23 [1,06; 1,42]; p = 0,0057	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Heilung (WHO 2021)	
STREAM STAGE 2 ^b	
78,0% vs. 61,7% (117/150 vs. 87/141) RR [95%-KI]: 1,26 [1,08; 1,48]; p=0,0031	
Sicherheit und Verträglichkeit	
Jegliche UE	Kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
C208 ^a	
98,7% vs. 97,5% (78/79 vs. 79/81) RR [95%-KI]: 1,01 [0,97; 1,06]; p=1,0000	
STREAM STAGE 2 ^b	
96,7% vs. 97,9% (145/150 vs. 138/141) RR [95%-KI]: 0,99 [0,95; 1,03]; p=0,5271	
Schwerwiegende UE	
C208 ^a	
43,0% vs. 35,8% (34/79 vs. 29/81) RR [95%-KI]: 1,20 [0,82; 1,77]; p=0,4188	
STREAM STAGE 2 ^b	
22,7% vs. 21,3% (34/150 vs. 30/141) RR [95%-KI]: 1,06 [0,69; 1,64]; p=0,7749	
Schwere UE (Grad ≥ 3)	
C208 ^a	
22,8% vs. 18,5% (18/79 vs. 15/81) RR [95%-KI]: 1,23 [0,67; 2,27]; p=0,5607	
STREAM STAGE 2 ^b	
55,3% vs. 56,7% (83/150 vs. 80/141) RR [95%-KI]: 0,97 [0,80; 1,20]; p=0,8093	
UE, die zum Therapieabbruch	
C208 ^a	
5,1% vs. 6,2% (4/79 vs. 5/81) RR [95%-KI]: 0,82 [0,23; 2,94]; p=1,0000	
STREAM STAGE 2	
Nicht berichtet (vgl. Abschnitt 4.3.1.3)	
UE von besonderem Interesse	
C208 ^a	
Darstellung der signifikanten UEs von besonderem Interesses sowie von Torsades de Pointes / QT Verlängerung.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Torsades de Pointes / QT Verlängerung	
Jegliche UE: 5,1% vs. 4,9% (4/79 vs. 4/81) RR [95%-KI]: 1,03 [0,27; 3,96]; p=1,0000	
Es traten keine Ereignisse in den schweren UE (Grad ≥ 3), schwerwiegenden UE oder UE, die zum Therapieabbruch führen auf.	
STREAM STAGE 2^b	
Darstellung der signifikanten UEs von besonderem Interesse sowie von Torsades de Pointes / QT Verlängerung.	
Torsades de Pointes / QT Verlängerung	
Jegliche UE: 65,3% vs. 61,0% (98/150 vs. 86/141) RR [95%-KI]: 1,07 [0,90; 1,28]; p=0,4442	
Schwerwiegende UE: 0,7% vs. 0,0% (1/150 vs. 0/141) RR [95%-KI]: NA [NA; NA]	
Schwere UE (Grad ≥ 3): 29,3% vs. 27,0% (44/150 vs. 38/141) RR [95%-KI]: 1,09 [0,75; 1,57]; p=0,6519	
Leberstörungen	
Jegliche UE: 38,0% vs. 54,6% (57/150 vs. 77/141) RR [95%-KI]: 0,70 [0,54; 0,90]; p=0,0051	
Schwerwiegende UE: 4,0% vs. 2,8% (6/150 vs. 4/141) RR [95%-KI]: 1,41 [0,41; 4,89]; p=0,5883	
Schwere UE (Grad ≥ 3): 6,0% vs. 8,5% (9/150 vs. 12/141) RR [95%-KI]: 0,70 [0,31; 1,62]; p=0,4109	
Sonstige statistisch signifikante UE	
C208^a	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Diarrhoe Jegliche UE 6,3% vs. 18,5% (5/79 vs. 15/81) RR [95%-KI]: 0,34 [0,13; 0,90]; p=0,0297 SOC Erkrankungen des Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
PT Tinnitus <i>Jegliche UE</i> 3,8% vs. 13,6% (3/79 vs. 11/81) RR [95%-KI]: 0,28 [0,08; 0,96]; p=0,0471	
STREAM STAGE 2^b	
SOC Untersuchungen PT Kreatinin im Blut erhöht <i>Jegliche UE</i> 2,7% vs. 8,5% (4/150 vs. 12/141) RR [95%-KI]: 0,31 [0,10; 0,95]; p=0,0401	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT Hyperglykämie <i>Jegliche UE</i> 9,3% vs. 2,8% (14/150 vs. 4/141) RR [95%-KI]: 3,29 [1,11; 9,76]; p=0,0318	
PT Hyperkaliämie <i>Jegliche UE</i> 9,3% vs. 2,1% (14/150 vs. 3/141) RR [95%-KI]: 4,39 [1,29; 14,94]; p=0,0180	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT Fieber <i>Jegliche UE</i> 27,3% vs. 16,3% (41/150 vs. 23/141) RR [95%-KI]: 1,68 [1,06; 2,64]; p=0,0265	
SOC Erkrankungen des Nervensystems <i>Jegliche UE</i> 40,0% vs. 55,3% (60/150 vs. 78/141) RR [95%-KI]: 0,72 [0,57; 0,93]; p=0,0097	
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths <i>Jegliche UE</i> 22,0% vs. 43,3% (33/150 vs. 61/141) RR [95%-KI]: 0,51 [0,36; 0,73]; p=0,0002	
PT Taubheit <i>Jegliche UE</i> 10,7% vs. 20,6% (16/150 vs. 29/141) RR [95%-KI]: 0,52 [0,29; 0,91]; p=0,0228	
PT Tinnitus <i>Jegliche UE</i>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
4,0% vs. 17,7% (6/150 vs. 25/141) RR [95%-KI]: 0,23 [0,10; 0,53]; p=0,0007	
<p>a: Die Analysen in der Studie C208 wurden für die ITT-Population zum finalen Datenschnitt (Woche 120) durchgeführt.</p> <p>b: Die Analysen in der Studie STREAM STAGE 2 wurden für die MDR-TB Population zum finalen Datenschnitt (Woche 132) durchgeführt.</p> <p>c: Die Analyse für den Endpunkt Mortalität in der Studie TB-PRACTECAL wurde für die ITT-Population zum finalen Datenschnitt (Woche 108) anhand einer eigenen Berechnung durchgeführt. Das Relative Risiko wurde mit einem 95%igen Konfidenzintervall berechnet.</p> <p>d: Nullzellenkorrektur mit 0,5 vorgenommen</p> <p>e: Die Analysen für den Endpunkt Mortalität in der Studie NeXT wurden für die mITT-Population zu Monat 24 durchgeführt.</p> <p>f: Die Analysen für den Endpunkt Mortalität in der Studie DELIBERATE wurden für die mITT-Population zu Woche 24 durchgeführt.</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. background regime); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; PT: bevorzugte Bezeichnung (engl. preferred term); RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (engl. Systemorganclass); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>	

Gesamtschau

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Studie C208 herangezogen. Zusätzlich werden die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte der in der Befristung beauftragten Studie STREAM STAGE 2 sowie ein Evidenzpaket aus den ergänzenden Studien TB-PRACTECAL, NeXT und DELIBERATE präsentiert.

Aufgrund der erheblichen Verbesserung des Endpunkts Heilung in der Studie C208, die durch die Ergebnisse der Studie STREAM STAGE 2 bestätigt werden, ergibt sich in der Nutzenkategorie der Morbidität ein erheblicher Zusatznutzen. Heilung bei der Behandlung der MDR-TB ist essenziell, da so die Entwicklung weiterer Resistenzen sowie die Ansteckung mit der Erkrankung vermieden werden kann. Somit trägt Heilung maßgeblich dazu bei, die flächendeckende Ausbreitung der MDR-TB nachhaltig zu verhindern.

Die im Nutzenbeschluss 2019-01-15-D-433 formulierten Unsicherheiten bezüglich der Mortalität können mit den präsentierten Ergebnissen abschließend geklärt werden. Es zeigen sich unter Einbezug sämtlicher im Dossier dargestellten Daten keine Hinweise auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter Bedaquilin. Weiterhin zeigen sich keine Nachteile in der Sicherheit und Verträglichkeit unter Bedaquilin. Somit stehen den Vorteilen in der Morbidität keine Nachteile entgegen. Das breite Evidenzpaket, welches ergänzend dargestellt wurde, bestätigt die hohe Wirksamkeit von Bedaquilin sowie das gute Verträglichkeitsprofil ohne Nachteile in der Mortalität.

Zusammenfassend ergibt sich für Bedaquilin in der Zielpopulation aufgrund einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, der Heilung, unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Multiresistente Tuberkulose) ein Zusatznutzen im Ausmaß erheblich.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Bedaquilin wird bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler MDR-TB als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Es bedarf für die komplexe Behandlung der MDR-TB eines wirksamen Therapieregimes. Ziel ist die Heilung der TB mit einer Therapie, die gleichzeitig ein gutes Verträglichkeitsprofil aufweist und darüber hinaus die Entwicklung weiterer Resistenzen oder Ansteckung unterbindet.

Die internationalen Empfehlungen zur Behandlung der MDR-TB unterliegen in den letzten 10 Jahren einem stetigen Wandel. Die WHO-Empfehlungen und die deutsche S2k Leitlinie betonen die Individualität der MDR-TB-Therapie sowohl bezogen auf die Wahl der Kombinationspartner als auch auf die Dauer der Therapie. Eine aktuelle Forschungsfrage ist daher, mit welchen Therapieregimen auch die Therapiedauer individuell angepasst werden kann, sodass das bestmögliche Ergebnis bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit für den Patienten erreicht wird.

Inzwischen wurde Bedaquilin mit verschiedenen Kombinationspartnern und unterschiedlichen Therapiedauern in mehreren RCTs untersucht, aus denen sich die Evidenz für die Beantwortung der Forschungsfrage ergibt.

Die internationale, offene, multizentrische Phase 3 RCT STREAM STAGE 2, gesponsort von The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease und unterstützt durch Janssen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

untersucht Bedaquilin und belegt als Teil von 2 unterschiedlichen Kombinationen über eine Therapiedauer von 40 bzw. 28 Wochen gegen ein 40-wöchiges Behandlungsregime (ohne BDQ) die Wirksamkeit der Substanz bei ähnlichem Sicherheitsprofil. Die Gabe von Bedaquilin überschreitet somit die von der Fachinformation empfohlenen 24 Wochen bei gleichzeitiger Verkürzung der Gesamttherapiedauer gegenüber dem bei Beginn der Studie herrschenden Therapiestandard. Eingeschlossen wurden jugendliche und erwachsene Patienten ab einem Alter von 15 Jahren mit mindestens einer RR- TB, die keine Resistenz gegen Fluoroquinolone aufweisen.

Die breite Studienlandschaft in der MDR-TB umfasst noch weitere RCTs und zeigt, dass unabhängig von Kombinationspartner und Therapiedauer Bedaquilin-haltige Regime immer positive Effekte in der Wirksamkeit, wie bspw. Heilung, aufweisen, bei gleichzeitig gutem Verträglichkeitsprofil. Als Standard innerhalb dieser individuellen Kombinationstherapie hat sich Bedaquilin als fester Bestandteil etabliert. Seit seiner Zulassung im Jahr 2014 ist Bedaquilin zu einem unverzichtbaren Kombinationspartner für MDR-TB-Regime geworden. Die Relevanz von Bedaquilin zeigte sich bereits 2015, als es in die WHO-Liste der unverzichtbaren Arzneimittel aufgenommen wurde.

Bedaquilin differenziert sich über seinen Wirkmechanismus von anderen Substanzen und war zum Zeitpunkt der Zulassung nach 40 Jahren das erste und ist bis heute das einzige Arzneimittel mit einem gänzlich anderen Wirkprinzip. Aufgrund der ähnlichen Therapieansatzpunkte der vorherig gängigen Therapieregime stellte sich das Zusammenstellen einer wirksamen und individuellen Therapie als Herausforderung heraus. Patienten waren langwierigen, oftmals toxischen und schwer zu applizierenden Therapieregimen ausgesetzt.

Dies führte dazu, dass seit 2017 Bedaquilin in der deutschen S2k Leitlinie für MDR-TB und XDR-TB fest verankert ist. Die deutsche S2k-Leitlinie aus 2022 zur Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenenalter hat die aktuelle WHO-Einteilung der Tuberkulose-medikamente zur Behandlung der resistenten Tuberkulose in ihre Empfehlungen aufgenommen, in der Bedaquilin zur ersten Empfehlung gehört, und entsprechend der Verfügbarkeit der Medikamente im deutschsprachigen Raum angepasst.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teil der Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose	42 – 62
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teil der Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose	Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDRTB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann	Erheblicher Zusatznutzen	42 – 62
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.	21.479,42€
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend.				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation. Die folgenden Informationen sind der behördlich genehmigten Fachinformation für SIRTURO (Stand Februar 2023) entnommen.

Diagnostik

SIRTURO darf nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, gegen die sich das MDR-TB Patientenisolat *in-vitro* als empfindlich erwiesen hat oder gegen die es wahrscheinlich empfindlich sein wird. Bezüglich der spezifischen Dosierungsempfehlungen sind die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit SIRTURO angewendet werden, heranzuziehen.

Bei der Auswahl einer geeigneten Kombinationstherapie sind die WHO-Leitlinien zu berücksichtigen.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Therapie mit SIRTURO muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von MDR-TB initiiert und überwacht werden.

Es wird empfohlen, SIRTURO unter direkter Überwachung [directly observed therapy (DOT)] anzuwenden.

Aufklärung der Patienten

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, SIRTURO genau wie verschrieben über die gesamte Behandlungsdauer einzunehmen.

Überwachungsmaßnahmen

EKG/Elektrolytbestimmungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da Bedaquilin das QTc-Intervall verlängert, sollte vor Behandlungsbeginn mit Bedaquilin und danach mindestens einmal monatlich ein Elektrokardiogramm (EKG) gemacht werden. Serum-Kalium-, Calcium- und Magnesiumwerte sollten vor Behandlungsbeginn bestimmt und bei Abweichungen von den Normwerten korrigiert werden. Bei Nachweis einer QT-Verlängerung sollten die Elektrolyte weiterhin überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8 der Fachinformation). Wird Bedaquilin zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet, die das QT-Intervall verlängern (einschließlich Delamanid und Levofloxacin), kann eine additive oder synergistische Wirkung auf die QT-Verlängerung nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist bei der Verschreibung von Bedaquilin zusammen mit Arzneimitteln mit bekanntem Risiko einer QT-Verlängerung Vorsicht geboten. Im Falle einer notwendigen gleichzeitigen Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Bedaquilin wird eine klinische Überwachung, einschließlich EKGs in regelmäßigen Abständen, empfohlen. Falls eine gleichzeitige Anwendung von Clofazimin und Bedaquilin notwendig ist, wird eine klinische Überwachung, einschließlich EKGs in regelmäßigen Abständen, empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Bei Auftreten einer Synkope, sollte zwecks Ausschluss einer QT-Verlängerung ein Elektrokardiogramm durchgeführt werden.

Symptome und Laborwerte

Symptome und Laborwerte (AST, ALT, alkalische Phosphatase und Bilirubin) sollten vor der Behandlung und monatlich sowie bei Bedarf während der Behandlung kontrolliert werden.

Bedingungen für Therapieabbrüche und/oder Unterbrechungen

Die Behandlung mit SIRTURO muss abgebrochen werden, wenn der Patient Folgendes entwickelt:

- eine klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie
- ein QTc-Intervall von > 500 ms (bestätigt durch wiederholte EKGs).
- Wenn AST oder ALT das 5-Fache des ULN überschreiten, sollte das Therapieschema überprüft und SIRTURO und/oder jedes hepatotoxische Arzneimittel der Basistherapie abgesetzt werden.