

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bedaquilin (Bewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der Geringfügigkeitsgrenze von 1 Mio. Euro)

Vom 4. Juli 2019

Inhalt

| | | |
|-------|--|----|
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels..... | 4 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bedaquilin (Sirturo®) gemäß Fachinformation..... | 4 |
| 2.1.2 | Ausmaß des Zusatznutzens | 4 |
| 2.1.3 | Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses..... | 9 |
| 2.1.4 | Kurzfassung der Bewertung..... | 10 |
| 2.2 | Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 10 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 10 |
| 2.4 | Therapiekosten | 11 |
| 3. | Bürokratiekosten..... | 13 |
| 4. | Verfahrensablauf | 13 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Bedaquilin wurde am 15. Mai 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 14. Mai 2014 erstmals das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Das Arzneimittel Sirturo mit dem Wirkstoff Bedaquilin ist am 15. Mai 2014 in einer Packungsgröße in Verkehr gebracht worden, die die größte Packungsgröße der auf Grund der Packungsgrößenverordnung nach § 31 Abs.4 S.1 SGB V bestimmten Packungsgröße übersteigt. Das hat nach § 31 Abs.4 S.2 SGB V zur Folge, dass das Arzneimittel nicht Gegenstand der Versorgung der Versicherten nach § 31 Abs.1 S.1 SGB V ist und nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abgegeben werden darf. Sirturo® war zu diesem Zeitpunkt damit weder verordnungs- noch erstattungsfähig. Da § 35a Abs.1 S.1 SGB V für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff voraussetzt, dass das Arzneimittel erstattungsfähig ist, Sirturo® diese Voraussetzung aber nicht erfüllt hat, wurde das Verfahren zur Nutzenbewertung von Bedaquilin mit Beschluss vom 21. August 2014 (BAnz AT 02.09.2014 B3) eingestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer teilte dem G-BA mit Schreiben vom 14. Juli 2015 mit, dass er plane für den Wirkstoff Bedaquilin eine kleinere, erstattungsfähige Packungsgröße unter neuer Pharmazentralnummer in den Verkehr zu bringen.

Da der pharmazeutische Unternehmer somit unter den Geltungsbereich des § 35a gefallen wäre, stellte er in diesem Zusammenhang einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 4 der VerfO.

Mit Beschluss vom 3. September 2015 wurde der pharmazeutische Unternehmer von der Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach 5. Kapitel § 5 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) und das betroffene Fertigarzneimittel von der Nutzenbewertung nach den Vorschriften des 5. Kapitels VerfO freigestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum 01.06.2016 eine kleinere, erstattungsfähige Packungsgröße unter neuer Pharmazentralnummer in den Verkehr gebracht.

Im Rahmen der regelhaften Überprüfung durch den G-BA, ob die tatbestandlichen Voraussetzungen für die Freistellung nach § 35a Abs. 1a SGB V noch vorliegen, wurde festgestellt, dass die Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen innerhalb von 12 Kalendermonaten einen Betrag von 1.000.000 € überschritten haben. Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 4. Oktober 2018 aufgefordert innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach dem 5. Kapitel § 12 Nr.1 in Verbindung mit § 5 Abs. 7 VerfO zu übermitteln.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 6 VerfO am 14. Januar 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Bedaquilin zur Behandlung der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht

und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G19-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Bedaquilin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bedaquilin (Sirturo®) gemäß Fachinformation

SIRTURO wird bei erwachsenen Patienten 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.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bedaquilin wie folgt bewertet:

Für Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie liegt für erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (*multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis*; MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann, ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung ist die pivotale Phase-IIb-Zulassungsstudie TMC207-C208 (Stage 2).

Die Studie untersuchte die antibakterielle Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin bzw. Placebo jeweils als Teil einer Kombinationstherapie (Sockeltherapie bzw. *background regime*, BR) bei neu diagnostizierten Patienten mit pulmonaler, multiresistenter MDR-TB mit positivem Sputumabstrich. Dabei handelt es sich um eine insgesamt 120-

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

wöchige, randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign, in der die eingeschlossenen Patienten „Add On“ zu ihrer laufenden Sockeltherapie über 24 Wochen mit Bedaquilin bzw. Placebo therapiert wurden; im Anschluss wurde für 96 Wochen unter Fortführung der Sockeltherapie bis Woche 120 nachbeobachtet. In der Studie wurden die Patienten (N = 160) auf die beiden Studienarme Bedaquilin+BR (N=79) bzw. Placebo+BR (N=81) im 1:1-Verhältnis randomisiert zugeteilt. Die Sockeltherapie wurde vor der Randomisierung spezifiziert und erfolgte weitestgehend standardisiert. Sie war als Kombinationstherapie gestaltet und beinhaltete bevorzugt die 5 Wirkstoffe Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid und Cycloserin/Terizidon. Im Fall der verminderten Arzneimittelverfügbarkeit oder Intoleranz gegen einen der verabreichten Wirkstoffe konnten Substitutionen erfolgen. Im Rahmen der Studie wurde als primärer Endpunkt die „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ sowie als wichtige sekundäre Endpunkte u.a. Heilung definiert.

Für die Nutzenbewertung wird für die Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen die finale Analyse der Studie mit Datenschnitt zu Woche 120 (Datenschnitt vom 31.01.2012) für die ITT- bzw. Sicherheitspopulation abgebildet und berücksichtigt. Für die Kategorie Mortalität wird abweichend auf den späteren Datenschnitt vom 16.10.2012 (Addendum zur finalen Analyse zur Mortalität) abgestellt.

Der pharmazeutischen Unternehmer legte im Dossier auch die Ergebnisse der nicht-randomisierten, offenen, einarmigen Phase-II-Studie C209, des Early-Access-Programms C3001 und der retrospektiven Kohortenstudie Südafrika vor. Aufgrund der sehr niedrigen Aussagekraft unkontrollierter Daten und der übereinstimmenden Studiendauer zur pivotalen Studie C208 werden die Studien C209 und C3001 unter Berücksichtigung der vorliegenden RCT-Daten der Studie C208 in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Auch die Daten der retrospektiven Kohortenstudie werden aufgrund der sehr niedrigen Evidenzstufe sowie aufgrund möglicher Stichprobenverzerrung nicht berücksichtigt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Mortalität wurde in der C208-Studie sowie der Langzeitbeobachtung im Rahmen der Sicherheit erfasst. Bis Woche 120 traten 10 Todesfälle im Bedaquilinarm (12,7%) und 3 Todesfälle im Placeboarm (3,7%) auf; das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.

Das Ungleichgewicht der Todesfälle zwischen den Behandlungsgruppen bleibt derzeit ungeklärt und ist Gegenstand weiterer Untersuchungen im Rahmen der Auflagen der bedingten Zulassung.

Morbidität

Heilung (gemäß der WHO-Definition 2008)

Der Endpunkt Heilung wurde als sekundärer Endpunkt weitgehend anhand der Definition Heilung gemäß der WHO 2008 operationalisiert. Gemäß der WHO 2008 ist eine Heilung der Betroffenen erreicht, wenn die Behandlung gemäß nationalen Empfehlungen ohne Hinweis auf ein Therapieversagen beendet wurde und mindestens 5 negative Sputumkulturen - entnommen nach Abschluss der Initialphase im Abstand von mindestens 30 Tagen - vorliegen. Gemäß Studienprotokoll wurde eine Heilung erreicht, wenn Patienten ihre Behandlung gemäß Behandlungsplan abgeschlossen haben und durchgängig, d. h. in mindestens 5 Auswurfproben der letzten 12 Monate ihrer Behandlung den kulturellen

Nachweis der Erregerfreiheit in den Auswurfproben mittels standardisierter Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur zeigten. Eine einmalige Probe mit Erregern im Auswurf war gemäß der WHO-Definition 2008 in der Studie erlaubt, sofern in drei aufeinanderfolgenden Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 56 Tagen analysiert wurden, wieder Erregerfreiheit gezeigt werden konnte.

Heilung basiert auf der Konversion der Sputumkultur, die einen objektiv messbaren und validen, von der WHO definierten Parameter darstellt, sofern die Sputumkultur methodisch adäquat erhoben wurde. Zu Woche 120 war der Anteil der Patienten, die eine Heilung gemäß der WHO-Definition 2008 erreicht haben, im Bedaquilin+BR-Arm signifikant erhöht und lag bei 57 % gegenüber 33,3 % im Kontrollarm Placeo+Br [HR: 1,67 [95%-KI: 1,17; 2,38], $p = 0,0055$]. Der hohe Anteil fehlender Werte zu Woche 120 in beiden Behandlungsarmen führt auf Endpunktebene zu einer möglichen Verzerrung (Studienabbruch: Kontrollgruppe 38,3 %; Interventionsgruppe 36,7 %). Des Weiteren hatten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zu Woche 120 noch nicht alle Patienten die Studie vollständig durchlaufen. Der Anteil der Patienten, die nicht bis Woche 120 beobachtet wurden, ist unklar.

Ungeachtet der beschriebenen methodischen Unsicherheiten wird der vorhandene signifikante Unterschied unter der Bedaquilin-haltigen Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo+Socketherapie für den Endpunkt Heilung vor dem Hintergrund der vorliegenden Resistenzsituation in seinem Ausmaß als beträchtlich eingeschätzt.

Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf

Der primäre Endpunkt der Studie C208 war die „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“.

Zu Woche 120 erreichten 61 % der Patienten im Bedaquilin+BR-Arm und 36 % der Patienten im Kontrollarm eine Erregerfreiheit im Auswurf. Es ergab sich eine statistisch signifikant schnellere Konversion im Bedaquilinarm nach 86 Tagen im Vergleich zum Kontrollarm mit 345 Tagen (HR [95%-KI]: 2,01 [1,29; 3,14]; $p = 0,002$).

Die Operationalisierung des Endpunkts in der Studie sah den Nachweis der Erregerfreiheit durch zwei aufeinanderfolgende negative mikrobiologische Sputum-Kulturen in einem Mindestabstand von 28 Tagen vor. In der deutschen S2k-Leitlinie² zur Behandlung der medikamentensensitiven Tuberkulose werden vor Aufhebung der Isolierung drei negative mikroskopische Sputumproben empfohlen.

Die Erregerfreiheit ist aufgrund der nicht mehr vorhandenen Ansteckungsgefahr Grundvoraussetzung für eine Aufhebung der Isolierung. Die Dauer der Isolierung der Patienten hat einen Einfluss auf die Lebensqualität und ist patientenrelevant. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch weder zur Lebensqualität, noch zur Hospitalisierung Daten erhoben. Die Dauer der Isolierung ist neben der Erregerfreiheit auch von weiteren Faktoren abhängig. Daher ist es fraglich, inwiefern allein der Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ in der vorliegenden Operationalisierung Informationen über die tatsächliche Dauer der Isolierung der Patienten liefern kann. Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass sich Überschneidungen bezüglich der Operationalisierung für die „Erregerfreiheit“ mit dem dargestellten Endpunkt „Heilung“ ergeben.

2 Deutsche S2k-Leitlinie der DGZ und DGP von 2017: Tuberkulose im Erwachsenenalter

Rückfall

In der finalen Analyse der Studie C208 wurde zusätzlich die Anzahl der Rückfälle erhoben. Rückfall war dabei definiert als positive Sputumkultur, nachdem ein Patient bereits als konvertiert definiert wurde. Patienten galten als Rückfall, wenn sie entweder während der Studie mindestens zwei konsekutive Auswurfproben mit Erregern des *Mycobacterium tuberculosis* hatten und danach keine bestätigte Erregerfreiheit mehr erreichen konnten oder am Studienende oder bei Studienabbruch in ihrer letzten Auswurfprobe erneut Erreger aufwiesen.

Zu Woche 120 wurde für 7,6 % der Patienten im Interventionsarm und 13,6 % der Patienten im Kontrollarm ein Rückfall diagnostiziert; der Unterscheid zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant.

Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Stellungnahme war eine Klassifikation als „Heilung“ vor einem „Rückfall“ in Studie C208 nicht möglich. Es verbleiben aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Operationalisierung des Endpunkts „Rückfälle“ Unsicherheiten, da der Bezug zur Heilung fehlt; ein Rückfall wurde nicht erst nach vorangegangener Heilung, sondern bereits nach vorangegangener Konversion definiert. Es ergeben sich zudem Überschneidungen bezüglich der Operationalisierung für den Endpunkt „Rückfall“ mit dem Endpunkt „Heilung“.

Somit bleibt auch bei diesem Endpunkt vor dem Hintergrund der gewählten Operationalisierung fraglich, inwiefern der Endpunkt „Rückfall“ Informationen über die erneute Isolierung der Patienten liefern kann.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie C208 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse wurden ab dem ersten Tag bis 30 Tage nach der letzten Dosis erfasst. Die mediane Behandlungsdauer betrug 92 Wochen im Bedaquilinarm und 94 Wochen im Placeboarm. Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population der C208-Studie.

UE, schwere UE, SUE, Abbruch wegen UE/Tod

Zu Woche 120 traten UE, schwere UE (UE des Grades ≥ 3) sowie Studienabbrüche in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren im Bedaquilin+BR-Arm häufiger gegenüber den Ereignissen im Placebo+BR-Arm, jedoch nicht statistisch signifikant. Auch unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, wurden im Bedaquilin+BR-Arm häufiger beobachtet als im Placeboarm. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT mit einem Cut-off bei $\geq 10\%$ Inzidenz in einem der Arme sowie einer Differenz von mindestens 10%-Punkten (gerundet) zwischen den Armen waren in der Studie C208 Diarrhö (Bedaquilin+BR versus Placebo+BR: 6,3 % versus 18,5 %), Dyspepsie (5,1 % versus 14,8 %), Erkrankungen des

Nervensystems (50,6 % versus 40,7 %), Arthralgie (36,7 % versus 22,9 %) und Tinnitus (3,8 % versus 13,6 %).

UE von besonderem Interesse

Der pharmazeutische Unternehmer klassifizierte akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse/Myopathie, schwere Ereignisse der Haut, Torsades de Pointes/QT-Verlängerung und ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber als UE von besonderem Interesse. Für diese wurden zu Woche 120 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen beobachtet.

Gesamtbewertung

Für Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (*multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis*; MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann, liegen auf Basis der pivotalen Phase-II-RCT C208 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Endpunktkategorie Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied. Basierend auf den vorliegenden Daten verbleiben jedoch Unsicherheiten zur Sicherheit von Bedaquilin aufgrund des ungeklärten Ungleichgewichts hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle im Bedaquilinarm im Vergleich zum Placeboarm. Weitere vergleichende Daten u.a. zum Sicherheitsprofil von Bedaquilin werden im Rahmen der laufenden Phase-III-Studie STREAM erwartet; die Ergebnisse der Studie müssen u.a. auch der Zulassungsbehörde vorgelegt werden.

Von den in der Kategorie Morbidität gezeigten statistisch signifikanten Unterschieden ist in dieser Bewertung insbesondere der Vorteil für die Bedaquilin-haltige Sockeltherapie im Endpunkt „Heilung gemäß WHO 2008“ zu Woche 120 von Relevanz. In der Kategorie Morbidität wird insgesamt vor dem Hintergrund der vorliegenden Resistenzsituation ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich hinsichtlich der Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen.

In der Gesamtschau stellen die Unsicherheiten bezüglich der Mortalität den in der Morbidität vorhandenen, bedeutenden Vorteil von Bedaquilin jedoch nicht in Frage.

Auf Basis der Nutzenbewertung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Bedaquilin als Teil einer Sockeltherapie auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung und vor dem Hintergrund der vorliegenden Resistenzsituation als beträchtlich ein.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Bedaquilin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (*multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis*; MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann, legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Phase-IIb-RCT C208 vor.

Die im Rahmen dieses Nutzenbewertungsverfahrens vorgelegten Auswertungen lassen insbesondere zur Mortalität eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens für Bedaquilin nicht mit hinreichender Sicherheit zu. Abweichend vom Mortalitätsdatenschnitt der Nutzenbewertung sowie den Angaben in 5.1 der Fachinformation von Sirturo, zeigten die Auswertungen im EPAR (finale Analyse Woche 120 (ITT-Population), Datenschnitt vom 31.01.2012³), einen signifikanten Effekt zuungunsten von Bedaquilin (10 Todesfälle im Bedaquilinarm und 2 Todesfälle im Placeboarm). Das Ungleichgewicht der Todesfälle zwischen den Behandlungsgruppen bleibt derzeit ungeklärt und ist Gegenstand weiterer Untersuchungen im Rahmen der Auflagen der bedingten Zulassung. Die Ergebnisse der laufenden Phase-III-Studie STREAM sind der EMA spätestens im Q4 2023 vorzulegen. Diese Phase-III-Ergebnisse sind auch für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V relevant. Um diese relevanten Daten zur Behandlung der MDR-TB mit Bedaquilin zu patientenrelevanten Endpunkten bewerten zu können, wird eine Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses bis zum 30. Juni 2021 als hinreichend erachtet, auch wenn zu diesem Zeitpunkt erst eine Interimsanalyse der o.g. Studie zu erwarten sein wird. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sind im Dossier die Ergebnisse der vergleichenden Phase-III-Studie STREAM zu allen patientenrelevanten Endpunkten vorzulegen. Der G-BA erachtet hierfür eine Frist von etwa zwei Jahren als angemessen.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Bedaquilin aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Bedaquilin erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein erneutes Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Bedaquilin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

³ https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/sirturo-epar-public-assessment-report_en.pdf

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Sirturo® mit dem Wirkstoff Bedaquilin nach Überschreitung der Geringfügigkeitsgrenze von 1 Mio. Euro. Bedaquilin hat als Orphan Drug eine Zulassung unter „besonderen Bedingungen“.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [*multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB)], wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann“.

Basis der Nutzenbewertung ist die pivotale, 120-wöchige, Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Zulassungsstudie TMC207-C208 (Stage 2), in der die eingeschlossenen Patienten mit MDR-TB „Add On“ zu ihrer laufenden Sockeltherapie über 24 Wochen mit Bedaquilin bzw. Placebo, jeweils als Teil einer Kombinationstherapie behandelt wurden.

Zu Woche 120 lässt sich in der Kategorie Morbidität insbesondere für den Endpunkt „Heilung laut WHO“ ein statistisch signifikanter, beträchtlicher Vorteil für Bedaquilin+Sockeltherapie (BR) gegenüber Placebo + BR ableiten. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben. In den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen haben sich in den Gesamtraten keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt. Basierend auf den vorliegenden Daten verbleiben jedoch Unsicherheiten zum Sicherheitsprofil von Bedaquilin aufgrund des ungeklärten Ungleichgewichts hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle im Bedaquilinarm im Vergleich zum Placeboarm. Die Unsicherheiten bezüglich der Mortalität stellen den in der Morbidität vorhandenen, bedeutenden Vorteil von Bedaquilin jedoch nicht in Frage.

Es wird für Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie bei der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet und der Beschluss aufgrund ausstehender vergleichender Studienergebnisse bis zum 30. Juni 2021 befristet.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Überschätzung dar, da entsprechend der Angaben in der Fachinformation Bedaquilin nur für Patienten mit MDR-TB indiziert ist, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sirturo® (Wirkstoff: Bedaquilin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. April 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sirturo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bedaquilin muss durch in der Therapie von Patienten mit MDR-TB erfahrene Ärzte erfolgen.

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2019).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Die Anwendung von Sirturo® ist auf 24 Wochen begrenzt.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr | Behandlungsdauer/Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/Jahr |
|-----------------------------|---|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Bedaquilin | Woche 1 – 2: 1 x täglich Woche 3 – 24: 3 x wöchentlich | 80 | 1 | 80 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|-----------------------------|---|---------------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Bedaquilin | Woche 1 – 2: 400 mg Woche 3 – 24: 200 mg | 200 – 400 mg | 2 – 4 x 100 mg | 80 | 188 x 100 mg |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|-----------------------------|---------------|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Bedaquilin | 24 Tabletten | 4.338,23 € | 1,77 € | 244,48 € | 4.091,98 € |

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 14. Januar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bedaquilin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. April 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Juni 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|-------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. April 2019 | Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA |
| AG § 35a | 21. Mai 2019 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 27. Mai 2019 | Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung der Fachberatung Medizin mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 5. Juni 2019 19. Juni 2019 | Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 25. Juni 2019 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 4. Juli 2019 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken