



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bedaquilin

Vom 4. Juli 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14
5. Beschluss	16
6. Anhang	26
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B. Bewertungsverfahren	32
1. Bewertungsgrundlagen	32
2. Bewertungsentscheidung	32
2.1 Nutzenbewertung	32
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	32
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	32
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
2.2.4 Therapiekosten	32
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	33
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	34
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	40
5.1 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH	40
5.2 Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	82
5.3 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH	87

5.4	Stellungnahme Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.....	92
5.5	Stellungnahme Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä).....	120
5.6	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	123
5.7	Stellungnahme PD Dr. med Pia Hartmann; Sprecherin der Sektion „Mykobakterien“ Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI).....	129
B.	Anlagen	153
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	153
2.	Anhang zur Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH.....	170

A. Tragende Gründe und Beschluss

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-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

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

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 Endpunktbene 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+Sockeltherapie 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.

Rückfall

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

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 Bedaquilinarml 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 Bedaquilinarms 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).

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“.

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

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

5. Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Mai 2019 (BAnz AT 15.07.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Bedaquilin wie folgt ergänzt:

Bedaquilin

Beschluss vom: 4. Juli 2019
In Kraft getreten am: 4. Juli 2019
BAnz AT 30.07.2019 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. März 2014):

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.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Bedaquilin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens von Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie:

beträchtlicher Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

Studie TMC207-C208 (C208): Phase-II-RCT zum Vergleich Bedaquilin+Sockeltherapie (BR) vs. Placebo+BR zu Woche 120 (ITT-Population) – Datenschnitt vom 31.01.2012 (für Morbidität und Nebenwirkungen) bzw. vom 16.10.2012 (für Mortalität)

Studie C208 Endpunkt- kategorie Endpunkt	Bedaquilin+BR		Placebo+BR		Bedaquilin+BR vs. Placebo+BR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	HR ^{c, d} [95%-KI] p-Wert ^e
Mortalität						
Gesamtmortalität ^f	79	10 (12,7)	81	3 (3,70)	2,61 [0,73; 9,28] p = 0,1258	3,23 [0,85; 12,27] p = 0,0855

Studie C208 Endpunktkategorie Endpunkt	Bedaquilin+BR		Placebo+BR		Bedaquilin+BR vs. Placebo+BR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^g [95%-KI] p-Wert ^h	
Morbidität						
Heilung	79	45 (57,0)	81	27 (33,3)		1,67 [1,17; 2,38] p = 0,0055
Rückfälle	79	6 (7,6)	81	11 (13,6)		0,56 [0,22; 1,44] p = 0,2281
Studie C208 Endpunktkategorie Endpunkt	Bedaquilin+BR		Placebo+BR		Bedaquilin+ BR vs. Placebo+BR	
	N	Median in Tagen (IQR) [95 %-KI] <i>Patienten mit</i>	N	Median in Tagen (IQR) [95 %-KI] <i>Patienten mit</i>	HR ^{k, l} [95%-KI] p-Wert ^m	

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. April 2019) sowie aus dem Amendment, sofern nicht anders indiziert.

		<i>Ereignis n (%)^{i, j}</i>		<i>Ereignis n (%)^{i, j}</i>	
Erregerfreiheit im Auswurf	79	86 [70; 112] 48 (60,8)	81	345 [140; n. e.] 37 (35,7)	2,01 [1,29; 3,14] p = 0,0020

Studie C208 Endpunktkategorie Endpunkt	Bedaquilin+BR		Placebo+BR		Bedaquilin+BR vs. Placebo+BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Lebensqualität					
Keine Daten erhoben					

Studie C208 Endpunktkategorie Endpunkt	Bedaquilin+BR		Placebo+BR		Bedaquilin+BR vs. Placebo+BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^g [95%-KI] p-Wert ^h
Nebenwirkungen					
UE					
UE zu Woche 24	79	77 (97,5)	81	77 (95,1)	1,03 [0,96; 1,09] p = 0,6816
UE zu Woche 120	79	78 (98,7)	81	79 (97,5)	1,01 [0,97; 1,06] p = 1,0000
UE des Grades ≥ 3					
UE zu Woche 24	79	22 (27,8)	81	19 (23,5)	1,19 [0,7; 2,02] p = 0,5887
UE zu Woche 120	79	34 (43,0)	81	29 (35,8)	1,20 [0,82; 1,77] p = 0,4188
SUE					
SUEs bis Woche 24	79	6 (7,6)	81	1 (1,2)	6,15 [0,76; 49,95] p = 0,0620
SUEs bis Woche 120	79	18 (22,8)	81	15 (18,5)	1,23 [0,67; 2,27] p = 0,5607
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte					
Abbruch wegen UE bis Woche 24	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,82 [0,23; 2,94] p = 1,0000

Studie C208 Endpunktkategorie Endpunkt	Bedaquilin+BR		Placebo+BR		Bedaquilin+BR vs. Placebo+BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^g [95%-KI] p-Wert ^h
Abbruch wegen UE bis Woche 120	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,82 [0,23; 2,94] p = 1,0000
Tod ^f					
Abbruch wegen Tod bis Woche 24	79	1 (1,3)	81	0 (0)	n. ev.
Abbruch wegen Tod bis Woche 120	79	10 (12,7)	81	3 (3,7)	2,61 [0,73; 9,28] p = 0,1258

Studie C208 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin+BR		Placebo+BR		Bedaquilin+BR vs. Placebo+BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
<i>UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme sowie auf Ebene der PT mit einem Unterschied von mindestens 10% zwischen den Studienarmen bis Woche 120</i>					
Gastrointestinale Erkrankungen	79	53 (67,1)	81	53 (65,4)	1,03 [0,82; 1,28] p = 0,8682
Diarrhö	79	5 (6,3)	81	15 (18,5)	0,34 [0,13; 0,90] p = 0,0297
Dyspepsie	79	4 (5,1)	81	12 (14,8)	0,34 [0,12; 1,01] p = 0,0627
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79	41 (51,9)	81	44 (54,3)	0,96 [0,71; 1,28] p = 0,8742
Erkrankungen des Nervensystems	79	40 (50,6)	81	33 (40,7)	1,24 [0,88; 1,75] p = 0,2665
Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	79	39 (49,4)	81	40 (49,4)	1,00 [0,73; 1,37] p = 1,0000
Arthralgie	79	29 (36,7)	81	18 (22,9)	1,35 [0,85; 2,14] p = 0,2357
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	79	35 (44,3)	81	35 (43,2)	1,03 [0,72; 1,46] p = 1,0000
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	79	31 (39,2)	81	27 (33,3)	1,18 [0,78; 1,78] p = 0,5112

Studie C208 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin+BR		Placebo+BR		Bedaquilin+BR vs. Placebo+BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	79	31 (39,2)	81	35 (43,2)	0,91 [0,63; 1,32] p = 0,6331
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	79	27 (34,2)	81	29 (35,8)	0,95 [0,63; 1,46] p = 0,8693
Tinnitus	79	3 (3,8)	81	11 (13,6)	0,28 [0,08; 0,96] p = 0,0471
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	79	25 (31,6)	81	28 (34,6)	0,92 [0,59; 1,42] p = 0,7387
Untersuchungen	79	23 (29,1)	81	24 (29,6)	0,98 [0,61; 1,59] p = 1,0000
Augenerkrankungen	79	18 (22,8)	81	20 (24,7)	0,92 [0,53; 1,61] p = 0,8534
Psychiatrische Erkrankungen	79	18 (22,8)	81	17 (21,0)	1,09 [0,60; 1,95] p = 0,8494

Schlaflosigkeit	79	13 (16,5)	81	10 (12,3)	1,33 [0,62; 2,86] p = 0,5050
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	79	11 (13,9)	81	15 (18,5)	0,75 [0,37; 1,53] p = 0,5219
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	79	11 (13,9)	81	15 (18,5)	0,75 [0,37; 1,53] p = 0,5219
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	79	10 (12,7)	81	7 (8,6)	1,46 [0,59; 3,66] p = 0,4513
Herzerkrankungen	79	6 (7,6)	81	13 (16,0)	0,47 [0,19; 1,18] p = 0,1417

Studie C208 MedDRA-Systemorganklasse ^v Preferred Term	Bedaquilin+BR		Placebo+BR		Bedaquilin+BR vs. Placebo+BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ^x p-Wert
Schwere UE (Grad ≥3) mit Inzidenz ≥ 5 % in einem der Studienarme bis Woche 120					
UE mit Grad > 3	79	34 (43,0)	81	29 (35,8)	1,20 [0,82; 1,77] p = 0,4188
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	79	11 (13,9)	81	13 (16,0)	0,87 [0,41; 1,82] p = 0,8256
Hyperurikämie	79	10 (12,7)	81	13 (16,0)	0,79 [0,37; 1,69] p = 0,6537
Erhöhte Werte bei Blutuntersuchungen	79	7 (8,9)	81	3 (3,7)	2,39 [0,64; 8,92] p = 0,2074
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79	8 (10,1)	81	4 (4,9)	2,05 [0,64; 6,54] p = 0,2438
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	79	4 (5,1)	81	1 (1,2)	4,10 [0,47; 35,89] p = 0,2071

Studie C208 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin+BR		Placebo+BR		Bedaquilin+BR vs. Placebo+BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem der Studienarme bis Woche 120					
SUE	79	18 (22,8)	81	15 (18,5)	1,23 [0,67; 2,27] p = 0,5607
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79	6 (7,6)	81	4 (4,9)	1,54 [0,45; 5,24] p = 0,5316

a: Mantel-Haenszel-Methode

b: Cochrane-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach Region (pooled center) und Kavernen

c: Stratifizierte Cox-Regression mit Behandlung, pooled center und Kavernen als Kovariablen

d: Der Anteil der zensierten Patientinnen und Patienten und die Gründe der Zensierung wurden in den Studienunterlagen nicht dargestellt.

e: Der p-Wert des HR wurde mittels Wald-Test berechnet.

f: Daten aus der finalen Analyse einschließlich der Daten aus der Langzeitbeobachtung des Überlebens bei den Studienabbrechern

g: Mantel-Haenszel-Schätzer stratifiziert für Region (pooled center) und Kavernen

h: p-Wert basierend auf Cochrane-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test

i: Patientinnen und Patienten, die während der Studie oder zur zuletzt beobachteten Visite des untersuchten Analysezeitraums keine Erregerfreiheit im Auswurf (die erste von 2 aufeinanderfolgenden Proben) zeigen, wurden an der oberen Grenze des untersuchten Zeitfensters zensiert.

j: Patientinnen und Patienten, die die Studie frühzeitig vor Ende des Analysezeitraums beenden, wurden als „keine Erregerfreiheit im Auswurf“ (Primary Missing = Failure-Analyse) eingestuft, und ihre Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf wurde zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Auswurfs zensiert, unabhängig davon, ob die Patientin oder der Patient „Erregerfreiheit im Auswurf“ bei vorzeitigem Studienende hatte oder nicht.

k: Hazard Ratio (basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert für Behandlung, Region (pooled center) und Kavernen)

l: Der Anteil der zensierten Patientinnen und Patienten und die Gründe der Zensierung wurden in den Studienunterlagen nicht dargestellt.

m: Der p-Wert des HR wurde mittels Wald-Test berechnet.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat-Population; IQR: Interquartilsabstand; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten; n: Anzahl der beobachteten Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; n.ev.: nicht evaluierbar; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

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

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

ca. 70 – 100 Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Bedaquilin	32.735,84 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2019 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis 30. Juni 2021 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 30. Juli 2019
BAnz AT 30.07.2019 B3
Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 4. Juli 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Mai 2019 (BAnz AT 15.07.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Bedaquilin wie folgt ergänzt:

Bedaquilin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. März 2014):

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.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Bedaquilin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens von Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie:

beträchtlicher Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie TMC207-C208 (C208): Phase-II-RCT zum Vergleich Bedaquilin + Sockeltherapie (BR) vs. Placebo + BR zu Woche 120 (ITT-Population) – Datenschnitt vom 31. Januar 2012 (für Morbidität und Nebenwirkungen) bzw. vom 16. Oktober 2012 (für Mortalität)

Studie C208 Endpunktkategorie Endpunkt	Bedaquilin + BR		Placebo + BR		Bedaquilin + BR vs. Placebo + BR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b	HR ^{c, d} [95 %-KI] p-Wert ^e
Mortalität						
Gesamt mortalität ^f	79	10 (12,7)	81	3 (3,70)	2,61 [0,73; 9,28] p = 0,1258	3,23 [0,85; 12,27] p = 0,0855

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. April 2019) sowie aus dem Amendment, sofern nicht anders indiziert.



Studie C208 Endpunktkategorie Endpunkt	Bedaquilin + BR		Placebo + BR		Bedaquilin + BR vs. Placebo + BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
Morbidität					
Heilung	79	45 (57,0)	81	27 (33,3)	1,67 [1,17; 2,38] p = 0,0055
Rückfälle	79	6 (7,6)	81	11 (13,6)	0,56 [0,22; 1,44] p = 0,2281
Studie C208 Endpunktkategorie Endpunkt	Bedaquilin + BR		Placebo + BR		Bedaquilin + BR vs. Placebo + BR
	N	Median in Tagen (IQR) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^{c, i}	N	Median in Tagen (IQR) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^{c, i}	HR ^{k, l} [95 %-KI] p-Wert ^m
Erregerfreiheit im Auswurf	79	86 [70; 112] 48 (60,8)	81	345 [140; n. e.] 37 (35,7)	2,01 [1,29; 3,14] p = 0,0020
Studie C208 Endpunktkategorie Endpunkt	Bedaquilin + BR		Placebo + BR		Bedaquilin + BR vs. Placebo + BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Lebensqualität					
Keine Daten erhoben					
Studie C208 Endpunktkategorie Endpunkt	Bedaquilin + BR		Placebo + BR		Bedaquilin + BR vs. Placebo + BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
Nebenwirkungen					
UE					
UE zu Woche 24	79	77 (97,5)	81	77 (95,1)	1,03 [0,96; 1,09] p = 0,6816
UE zu Woche 120	79	78 (98,7)	81	79 (97,5)	1,01 [0,97; 1,06] p = 1,0000
UE des Grades ≥ 3					
UE zu Woche 24	79	22 (27,8)	81	19 (23,5)	1,19 [0,7; 2,02] p = 0,5887
UE zu Woche 120	79	34 (43,0)	81	29 (35,8)	1,20 [0,82; 1,77] p = 0,4188
SUE					
SUEs bis Woche 24	79	6 (7,6)	81	1 (1,2)	6,15 [0,76; 49,95] p = 0,0620



Studie C208 Endpunktkategorie Endpunkt	Bedaquilin + BR		Placebo + BR		Bedaquilin + BR vs. Placebo + BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^g [95 %-KI] p-Wert ^h
SUEs bis Woche 120	79	18 (22,8)	81	15 (18,5)	1,23 [0,67; 2,27] p = 0,5607

UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte

Abbruch wegen UE bis Woche 24	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,82 [0,23; 2,94] p = 1,0000
Abbruch wegen UE bis Woche 120	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,82 [0,23; 2,94] p = 1,0000

Tod^f

Abbruch wegen Tod bis Woche 24	79	1 (1,3)	81	0 (0)	n. ev.
Abbruch wegen Tod bis Woche 120	79	10 (12,7)	81	3 (3,7)	2,61 [0,73; 9,28] p = 0,1258

Studie C208 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin + BR		Placebo + BR		Bedaquilin + BR vs. Placebo + BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert

UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme sowie auf Ebene der PT mit einem Unterschied von mindestens 10 % zwischen den Studienarmen bis Woche 120

Gastrointestinale Erkrankungen	79	53 (67,1)	81	53 (65,4)	1,03 [0,82; 1,28] p = 0,8682
Diarrhö	79	5 (6,3)	81	15 (18,5)	0,34 [0,13; 0,90] p = 0,0297
Dyspepsie	79	4 (5,1)	81	12 (14,8)	0,34 [0,12; 1,01] p = 0,0627
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79	41 (51,9)	81	44 (54,3)	0,96 [0,71; 1,28] p = 0,8742
Erkrankungen des Nervensystems	79	40 (50,6)	81	33 (40,7)	1,24 [0,88; 1,75] p = 0,2665
Erkrankungen der Skelett- muskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	79	39 (49,4)	81	40 (49,4)	1,00 [0,73; 1,37] p = 1,0000
Arthralgie	79	29 (36,7)	81	18 (22,9)	1,35 [0,85; 2,14] p = 0,2357
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	79	35 (44,3)	81	35 (43,2)	1,03 [0,72; 1,46] p = 1,0000
Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort	79	31 (39,2)	81	27 (33,3)	1,18 [0,78; 1,78] p = 0,5112



Studie C208 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin + BR		Placebo + BR		Bedaquilin + BR vs. Placebo + BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Media- stinums	79	31 (39,2)	81	35 (43,2)	0,91 [0,63; 1,32] p = 0,6331
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	79	27 (34,2)	81	29 (35,8)	0,95 [0,63; 1,46] p = 0,8693
Tinnitus	79	3 (3,8)	81	11 (13,6)	0,28 [0,08; 0,96] p = 0,0471
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	79	25 (31,6)	81	28 (34,6)	0,92 [0,59; 1,42] p = 0,7387
Untersuchungen	79	23 (29,1)	81	24 (29,6)	0,98 [0,61; 1,59] p = 1,0000
Augenerkrankungen	79	18 (22,8)	81	20 (24,7)	0,92 [0,53; 1,61] p = 0,8534
Psychiatrische Erkrankungen	79	18 (22,8)	81	17 (21,0)	1,09 [0,60; 1,95] p = 0,8494
Schlaflosigkeit	79	13 (16,5)	81	10 (12,3)	1,33 [0,62; 2,86] p = 0,5050
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	79	11 (13,9)	81	15 (18,5)	0,75 [0,37; 1,53] p = 0,5219
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	79	11 (13,9)	81	15 (18,5)	0,75 [0,37; 1,53] p = 0,5219
Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems	79	10 (12,7)	81	7 (8,6)	1,46 [0,59; 3,66] p = 0,4513
Herzkrankungen	79	6 (7,6)	81	13 (16,0)	0,47 [0,19; 1,18] p = 0,1417

Studie C208 MedDRA-Systemorganklasse ^v Preferred Term	Bedaquilin + BR		Placebo + BR		Bedaquilin + BR vs. Placebo + BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^x p-Wert
Schwere UE (Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % in einem der Studienarme bis Woche 120					
UE mit Grad > 3	79	34 (43,0)	81	29 (35,8)	1,20 [0,82; 1,77] p = 0,4188
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	79	11 (13,9)	81	13 (16,0)	0,87 [0,41; 1,82] p = 0,8256
Hyperurikämie	79	10 (12,7)	81	13 (16,0)	0,79 [0,37; 1,69] p = 0,6537



Table with 6 columns: Study Name, Bedaquilin + BR (N, Patients), Placebo + BR (N, Patients), and Bedaquilin + BR vs. Placebo + BR (RR, 95% CI, p-value). Rows include: Erhöhte Werte bei Blutuntersuchungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, and Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths.

Table with 6 columns: Study Name, Bedaquilin + BR (N, Patients), Placebo + BR (N, Patients), and Bedaquilin + BR vs. Placebo + BR (RR, 95% CI, p-value). Rows include: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in einem der Studienarme bis Woche 120, SUE, and Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

- a: Mantel-Haenszel-Methode.
b: Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach Region (pooled center) und Kavernen.
c: Stratifizierte Cox-Regression mit Behandlung, pooled center und Kavernen als Kovariablen.
d: Der Anteil der zensierten Patientinnen und Patienten und die Gründe der Zensierung wurden in den Studienunterlagen nicht dargestellt.
e: Der p-Wert des HR wurde mittels Wald-Test berechnet.
f: Daten aus der finalen Analyse einschließlich der Daten aus der Langzeitbeobachtung des Überlebens bei den Studienabrechern.
g: Mantel-Haenszel-Schätzer stratifiziert für Region (pooled center) und Kavernen.
h: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.
i: Patientinnen und Patienten, die während der Studie oder zur zuletzt beobachteten Visite des untersuchten Analysezeitraums keine Erregerfreiheit im Auswurf (die erste von zwei aufeinanderfolgenden Proben) zeigen, wurden an der oberen Grenze des untersuchten Zeitfensters zensiert.
j: Patientinnen und Patienten, die die Studie frühzeitig vor Ende des Analysezeitraums beenden, wurden als „keine Erregerfreiheit im Auswurf“ (Primary Missing = Failure-Analyse) eingestuft, und ihre Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf wurde zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Auswurfs zensiert, unabhängig davon, ob die Patientin oder der Patient „Erregerfreiheit im Auswurf“ bei vorzeitigem Studienende hatte oder nicht.
k: Hazard Ratio (basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert für Behandlung, Region (pooled center) und Kavernen).
l: Der Anteil der zensierten Patientinnen und Patienten und die Gründe der Zensierung wurden in den Studienunterlagen nicht dargestellt.
m: Der p-Wert des HR wurde mittels Wald-Test berechnet.

Abkürzungen:

BR: Sockeltherapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat-Population; IQR: Interquartilsabstand; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten; n: Anzahl der beobachteten Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; n. ev.: nicht evaluierbar; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

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

Erwachsene Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis; MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann

ca. 70 bis 100 Patienten



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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Bedaquilin	32 735,84 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2019 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis 30. Juni 2021 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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 pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Januar 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Bedaquilin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 25. Juni 2019 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bedaquilin (Überschreitung der 1 Mio. € Umsatzgrenze) - Gemeinsamer Bur



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bedaquilin (Überschreitung der 1 Mio. € Umsatzgrenze)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Bedaquilin
- **Handelsname:** Sirturo®
- **Therapeutisches Gebiet:** Tuberkulose (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 15 Abs. 4 VerfO (Überschreitung der 1 Million-Euro-Umsatzgrenze)

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-01-15-D-433)

Modul 1

(PDF 628,5 kB)

Modul 2

(PDF 694,3 kB)

Modul 3

(PDF 1,7 MB)

Modul 4

(PDF 4,4 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.04.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 983,7 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 110,4 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/433/>

29.04.2019 - Seite 1 von 3

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2019
 - Mündliche Anhörung: 27.05.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.05.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155,5 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.05.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Bedaquilin - 2019-01-15-D-433*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 27.05.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.05.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.05.2014 \(Verfahren eingestellt\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Mai 2019 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Bedaquilin

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	06.05.2019
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	29.04.2019
MSD SHARP & DOHME GMBH	06.05.2019
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.	06.05.2019
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.05.2019
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	06.05.2019
PD Dr. med Pia Hartmann; Sprecherin der Sektion „Mycobakterien“ Deutsche Gesellschaft für Infektiologie	06.05.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Janssen-Cilag GmbH						
Franz, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Perings, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sindern, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein		
Kempkens, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Rettelbach, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wiefarn, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.						
Otto-Knapp, Hr. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

PD Dr. med Pia Hartmann; Sprecherin der Sektion „Mykobakterien“ Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Hartmann, Fr. Dr.	nein	ja	nein	nein	nein	nein
----------------------	------	----	------	------	------	------

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Datum	06.05.2019
Stellungnahme zu	Bedaquilin / Sirturo®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 15. April 2019 zu Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (engl. Multi Drug Resistant Tuberculosis, MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.</p> <p>Janssen wird insbesondere zu folgenden Themen Stellung nehmen:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>1. <u>Endpunkte „Heilung“ und „Rückfälle“</u></p> <p>Aus Sicht des GBA ist die vorgenommene Operationalisierung des Endpunkts „Rückfälle“ unpräzise, da der Bezug zum Endpunkt „Heilung“ fehle. Janssen erläutert in der Stellungnahme die vorgenommenen Operationalisierungen der genannten Endpunkte und weist darauf hin, dass der Endpunkt „Rückfälle“ nicht Bestandteil des Nutzendossiers von Bedaquilin war und entsprechend nicht als „nicht patientenrelevant“ dargestellt wurde. Janssen liefert mit dieser Stellungnahme weitere Ausführungen zu dem Endpunkt „Rückfälle“ nach. Janssen führt aus, warum der Endpunkt „Heilung“ in der im Nutzendossier dargestellten Weise aussagekräftig und eindeutig ist.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ verwiesen.</p>
<p>2. <u>Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene</u></p> <p>Der G-BA schätzt das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene zum Studienende von 120 Wochen als hoch ein, da zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes noch nicht alle Patientinnen und Patienten die Studie vollständig durchlaufen hätten und in beiden</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studienarmen ein hoher Anteil fehlender Werte zu Woche 120 aufgrund von Studienabbruchern bestünde. Janssen führt aus, dass zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts alle Patienten die Studie vollständig durchlaufen haben (bis auf einen Patienten aus dem Rollover-Arm). Zudem zeigt eine eingehende Analyse derjenigen Patienten, welche die Studie abgebrochen haben, dass sowohl die Gründe für eine frühzeitige Beendigung der Studie als auch der zeitliche Verlauf in beiden Studienarmen vergleichbar waren. Das Verzerrungspotenzial kann somit als niedrig eingestuft werden.</p>	
<p>3. <u>Patientenrelevanz des Endpunkts „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“</u></p> <p>Der G-BA zieht den Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, da er diesen nur als mögliches Surrogat für eine Beeinflussung der Lebensqualität durch Isolation oder die Hospitalisierung einschätzt. Damit sei der Endpunkt nach Aussage des G-BA nicht direkt patientenrelevant. Janssen führt aus, dass die Isolation von Patienten eine aufgrund des Infektionsschutzgesetzes angeordnete Maßnahme ist. Dieser radikale Eingriff in das Grundrecht der Freiheit der Person ist direkt an den Zustand der Ansteckungsfähigkeit gebunden und aus Sicht von Janssen als unmittelbar patientenrelevant aufzufassen. Daher ist ebenfalls der Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ als unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt anzuerkennen und die Ergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ verwiesen.</p>
<p>Weiterhin wird noch zu folgenden Themen Stellung genommen:</p> <p>4. Erhebung begleitend auftretender klinischer Anzeichen bei „Heilung“</p> <p>5. Unerwünschte Ereignisse</p>	<p>Es wird auf die Kommentierung unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 7. Angaben zu Jahrestherapiekosten	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
S. 16	<p>1. Endpunkte „Rückfälle“ und „Heilung“ <u>G-BA Nutzenbewertung:</u> 2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte</p> <p><i>Tabelle 4: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie C208</i></p> <table border="1" data-bbox="286 783 1290 1118"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Kategorie</th> <th>Durch den pU als patientenrelevant bewertet</th> <th>In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberleben¹⁾</td> <td>Mortalität</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (Primärer Endpunkt)</td> <td rowspan="3">Morbidität</td> <td>Ja</td> <td>Nein²⁾</td> </tr> <tr> <td>Heilung, gemäß Definition der WHO</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Rückfälle</td> <td>Nein</td> <td>Nein</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>Sicherheit</td> <td>Ja</td> <td>Ja¹⁾³⁾</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. ²⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt. ³⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.</p> <p><i>Der Endpunkt Rückfall wurde aus der Sputumkultur abgeleitet und im Studienprotokoll als sekundärer Endpunkt von der internationalen Expertenkonsensusgruppe vorgeschlagen. Rückfall ist das Auftreten einer bestätigten positiven Sputumkultur, nachdem die Patientin oder der Patient mit einer Konversion definiert wurde. Die vom pU vorgenommene Operationalisierung der Rückfälle ist zu unpräzise, aufgrund des fehlenden Bezugs zur</i></p>	Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet	Gesamtüberleben ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja	Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (Primärer Endpunkt)	Morbidität	Ja	Nein ²⁾	Heilung, gemäß Definition der WHO	Ja	Ja	Rückfälle	Nein	Nein	Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ¹⁾³⁾	<p><i>Heilung (gemäß der WHO-Definition 2008)</i> 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</p>
Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet																					
Gesamtüberleben ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja																					
Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (Primärer Endpunkt)	Morbidität	Ja	Nein ²⁾																					
Heilung, gemäß Definition der WHO		Ja	Ja																					
Rückfälle		Nein	Nein																					
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ¹⁾³⁾																					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18ff.	<p><i>Heilung, da ein Rückfall nicht erst nach vorangegangener Heilung, sondern bereits nach vorangegangener Konversion definiert wurde. Zudem besteht eine fehlende Abgrenzung zu Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter Heilung trotz vorhergehender Rückfälle. Es bleibt unklar, ob Patientinnen und Patienten, die am Ende der Studie als geheilt galten, aber zuvor Rückfälle erlitten hatten, zu den Rückfällen gezählt werden, oder nur solche, die sich in der finalen Analyse als Rückfall erwiesen.</i></p> <p>2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte</p> <p><i>Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität</i></p> <p>[...]</p> <p>Endpunkt „Heilung“</p> <p>Operationalisierung:</p> <p><i>Heilung wurde als Endpunkt im Studienprotokoll durch eine internationale Expertenkonsensusgruppe aufgenommen und definiert. Gemäß Studienprotokoll galten Studienteilnehmende als geheilt, wenn sie 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 zeigten. Eine einmalige Probe mit Erregern im Auswurf war erlaubt, sofern in 3 aufeinanderfolgenden Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 56 Tagen analysiert wurden, wieder Erregerfreiheit gezeigt werden konnte.</i></p> <p>Bewertung:</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>[...] Geringfügige Adaptierungen der WHO-Definitionen haben insofern stattgefunden, als dass die vorgegebenen Studienbedingungen berücksichtigt wurden. So waren die maßgeblichen Studienvisiten von der Woche 24 bis zur Woche 36 alle 4 Wochen mit einem Zeitfenster von +/- 5 Tagen eingeplant, sodass die Sputumproben in den Studien mit einem Abstand von mindestens 25 Tagen gewonnen wurden (im Gegensatz zu dem von der WHO benannten Untersuchungsabstand von mindestens 30 Tagen). Ab der Woche 36 fanden die Studienvisiten alle 12 Wochen statt, sodass die später analysierten Kulturproben den von der WHO benannten Mindestabstand von 30 Tagen erfüllten. Der für die Heilung wesentliche Erhebungszeitraum entspricht Woche 60 bis 120.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Janssen stellt im Folgenden dar, dass der Endpunkt „Heilung“ für die Auswertung im Nutzendossier eindeutig operationalisiert wurde. Die Hinzunahme des Endpunkts „Rückfälle“ ist für aussagekräftige Analysen zur „Heilung“ nicht erforderlich. Aus diesem Grund wurde der Endpunkt „Rückfälle“ auch nicht als eigenständiger Endpunkt im Nutzendossier dargestellt und folgerichtig auch keine Aussage zur Patientenrelevanz des Endpunktes getroffen. Insbesondere zur Klärung der Begriffe wird Janssen in der schriftlichen Stellungnahme zusätzlich den Endpunkt „Rückfälle“ ausführlich erläutern.</p> <p><i>„Rückfälle“ in der Studie C208 gemäß Operationalisierung des finalen SAP</i></p> <p>Laut G-BA Nutzenbewertung wurden „Rückfälle“ in der Studie C208 wie folgt definiert: „Rückfall ist das Auftreten einer bestätigten positiven Sputumkultur nachdem die Patientin</p>	<p>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.</p> <p>Ungeachtet der beschriebenen methodischen Unsicherheiten wird der vorhandene signifikante Unterschied unter der Bedaquilin-haltigen Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo+Sockeltherapie für den Endpunkt Heilung vor dem Hintergrund der vorliegenden Resistenzsituation in seinem Ausmaß als beträchtlich eingeschätzt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>oder der Patient mit einer Konversion definiert wurde.“ Hierbei bezieht sich der G-BA auf die Definition des Endpunktes, wie sie im Studienprotokoll beschrieben wurde. Im statistischen Analyseplan der Studie C208 wurde der Endpunkt „Rückfälle“ allerdings weitreichender definiert und dementsprechend auch in der Auswertung operationalisiert.</p> <p>Demnach galten Patienten, die <u>zunächst eine bestätigte Erregerfreiheit in ihren Auswurfproben gezeigt hatten</u>, als Rückfall, wenn sie</p> <ul style="list-style-type: none"> • entweder <u>während der Studie</u> mindestens <u>zwei konsekutive Auswurfproben</u> mit Erregern des <i>Mycobacterium tuberculosis</i> desselben Genotyps wie zur Baseline oder eines unbekanntem Genotyps hatten und <u>danach keine bestätigte Erregerfreiheit mehr erreichen konnten</u> oder • <u>am Studienende</u> oder <u>bei Studienabbruch</u> in <u>ihrer letzten Auswurfprobe</u> wieder Erreger aufwiesen. <p>Der Endpunkt „Rückfälle“ wurde für jeden Analysezeitpunkt (Woche 24, Woche 72 und Woche 120) mit Bezug zum jeweiligen Analysezeitraum ausgewertet. Die Ergebnisse sind ergänzend in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt. Die hier vorgelegten Werte basieren auf der Intention-To-Treat (ITT)-Population.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für „Rückfälle“ aus der RCT C208 finale Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table border="1" data-bbox="277 1283 1456 1369"> <thead> <tr> <th>TMC207/BR</th> <th>Placebo/BR</th> <th colspan="3">TMC207/BR vs. Placebo/BR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n/N (%)</td> <td>n/N (%)</td> <td>OR</td> <td>RR</td> <td>RD (%)</td> </tr> </tbody> </table>	TMC207/BR	Placebo/BR	TMC207/BR vs. Placebo/BR			n/N (%)	n/N (%)	OR	RR	RD (%)	<p><i>Rückfall</i></p> <p>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 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> hatten und danach keine bestätigte Erregerfreiheit mehr erreichen konnten oder am Studienende oder bei Studienabbruch in ihrer letzten Auswurfprobe erneut Erreger aufwiesen.</p> <p>Zu Woche 120 wurde für 7,6 % der Patienten im Interventionsarm und 13,6 % der Patienten im Kontrollarm ein Rückfall diagnostiziert; der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant.</p>
TMC207/BR	Placebo/BR	TMC207/BR vs. Placebo/BR										
n/N (%)	n/N (%)	OR	RR	RD (%)								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten	Patienten	[95%-KI]; p-Wert	[95%-KI]; p-Wert	[95%-KI]; p-Wert	<p>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“.</p> <p>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</p>
Analyse zu Woche 24						
1/79 (1,3)	1/81 (1,2)	1,03 [0,06;16,69]; 0,9858	1,03 [0,07; 16,11]; 0,9858	0 [-0,03;0,03]; 0,9858		
Analyse zu Woche 72						
5/79 (6,3)	5/81 (6,2)	1,03 [0,29; 3,69]; 0,9674	1,03 [0,31; 3,4]; 0,9674	0 [-0,07; 0,08]; 0,9674		
Analyse zu Woche 120						
6/79 (7,6)	11/81 (13,6)	0,52 [0,18; 1,49]; 0,2252	0,56 [0,22; 1,44]; 0,2281	-0,06 [-0,16; 0,04]; 0,2193		
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD, und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle sowie p-Werte werden aufgrund Konvergenzproblemen ohne Stratifizierungsfaktoren berechnet. %: Prozent, BR: Sockeltherapie (engl. backbone regime), ITT: Intention-To-Treat, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RCT: (randmized controlled trial= randomisierte, kontrollierte Studie) RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko Quelle: Finaler CSR C208 (1), Janssen Zusatzanalysen (2)</p>						
Sowohl im Bedaquilin/BR-Arm als auch im Placebo/BR-Arm traten zu den						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analysezeitpunkten Woche 24 und Woche 72 gleich viele Rückfälle auf. Zu Woche 120 ist der Anteil an Rückfällen im Placebo/BR-Arm numerisch erhöht mit 13,6% gegenüber 7,6% im Bedaquilin/BR-Arm. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.</p> <p><i>„Heilung“</i></p> <p>Die verschiedenen Studiendokumente (Studienprotokoll und Addendum zum finalen CSR) der Studie C208 weisen geringfügig abweichende Definitionen von Heilung auf (3) und (4). Aufgrund dessen ist es in der Folge zu Ungenauigkeiten bei der Beschreibung der Operationalisierung von „Heilung“ im Nutzendossier zu Bedaquilin gekommen, was wiederum zu Unklarheiten und Missverständnissen in der Nutzenbewertung geführt hat. Janssen wird im Folgenden nochmals auf die verschiedenen Operationalisierungen eingehen und richtigstellen, wie Heilung im Addendum zum CSR und schlussendlich für die im Dossier präsentierten Analysen ausgewertet wurde.</p> <p><u>„Heilung“ gemäß WHO-Definition 2008</u></p> <p>Die WHO hat „Heilung“ im Jahr 2008 wie folgt definiert: Ein Patient gilt als geheilt, wenn er die Behandlung gemäß Behandlungsplan beendet hat und mindestens fünf konsekutiv negative Kulturnachweise, deren Auswurfproben in einem Abstand von mindestens 30 Tagen gewonnen wurden, in den letzten 12 Behandlungsmonaten nachweisen kann. Wenn innerhalb dieses Zeitraumes nur ein erregerspezifischer Kulturnachweis berichtet wird und es keine begleitend auftretenden klinischen Anzeichen für eine Verschlechterung gibt, kann ein Patient dennoch als geheilt klassifiziert werden, vorausgesetzt auf diesen einen positiven Kulturnachweis folgen mindestens drei konsekutiv negative Kulturnachweise, deren Auswurfproben ebenfalls in einem Abstand von mindestens 30 Tagen gewonnen</p>	kann.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurden. (5)</p> <p><u>„Heilung“ gemäß Studienprotokoll der Studie C208</u></p> <p>Im Studienprotokoll der Studie C208 wurde „Heilung“ wie folgt definiert: Ein MDR-TB-Patient gilt als geheilt, wenn er die Behandlung gemäß Protokoll beendet hat und durchgängige Erregerfreiheit in mindestens fünf Kulturnachweisen in den letzten 12 Behandlungsmonaten zeigen konnte. Wenn innerhalb dieses Zeitraumes nur ein erregerpositiver Kulturnachweis berichtet wird, kann ein Patient dennoch als geheilt klassifiziert werden, vorausgesetzt auf diesen einen positiven Kulturnachweis folgen mindestens drei konsekutiv negative Kulturnachweise... (3)</p> <p><u>„Heilung“ gemäß Addendum zum CSR der Studie C208</u></p> <p>Heilung wurde erstmalig im Addendum zum finalen CSR ausgewertet, in diesem wurde die Operationalisierung von „Heilung“ wie folgt beschrieben: Als geheilt galt ein MDR-TB-Patient, der die Studie beendet hatte und durchgehende Erregerfreiheit (mit mindestens fünf konsekutiv negativen Kulturen, deren Auswurfproben in einem Abstand von mindestens 30 Tagen gewonnen wurden) für mindestens die letzten 12 Studienmonate vorweisen konnte. Wenn innerhalb dieses Zeitraumes nur ein erregerpositiver Kulturnachweis berichtet wurde, konnte ein Patient dennoch als geheilt klassifiziert werden, vorausgesetzt auf diesen einen positiven Kulturnachweis folgen mindestens drei konsekutiv negative Kulturnachweise... (4)</p> <p>Janssen hat im Nutzendossier von Bedaquilin in Modul 4 auf S. 81 bei der Beschreibung der Operationalisierung von Heilung gemäß WHO 2008 fälschlicherweise den Begriff „Behandlung“ anstatt „Studienmonate“ verwendet. Dort steht:</p> <p>„Als geheilt gelten Studienteilnehmer, die ihre Behandlung gemäß Behandlungsplan</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abgeschlossen haben und durchgängig (d.h. in mindestens fünf Auswurfproben, erhoben in einem Abstand von mindestens 25 Tagen innerhalb der letzten 12 Monate ihrer Behandlung) ...“ (6)</p> <p><u>Der Satz muss richtig lauten:</u></p> <p>„Als geheilt gelten Studienteilnehmer, die ihre Behandlung gemäß Behandlungsplan abgeschlossen haben und durchgängig (d.h. in mindestens fünf Auswurfproben, erhoben in einem Abstand von mindestens 25 Tagen innerhalb der letzten 12 Studienmonate) ...“</p> <p>Die an die Definition der WHO von 2008 angelehnte Analyse des Endpunkts „Heilung“ in dem Nutzendossier von Bedaquilin entspricht dem in der Stellungnahme korrigiert dargestellten Satz. (4)</p> <p>Des Weiteren wurde die langfristige und durchgehende Erregerfreiheit über die Operationalisierung der Heilung nach WHO 2013 im Nutzendossier von Bedaquilin in Modul 4 auf S. 81 dargestellt (6). Diese Analyse erlaubt eine konservativere Darstellung von Heilung, da Patienten ab Woche 24 bis zum Studienende eine durchgehende Erregerfreiheit aufweisen mussten.</p> <p><i>Fazit</i> Aus Sicht von Janssen ist „Heilung“ eindeutig operationalisiert. Der Endpunkt wurde nur am Studienende in der finalen Analyse zu Woche 120 ausgewertet. Auch der Endpunkt „Rückfälle“ wurde im finalen SAP der Studie C208 präzise operationalisiert. Wie aus den obenstehenden Erläuterungen hervorgeht, war eine Klassifikation als „Heilung“ vor einem</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Rückfall“ in der Studie C208 somit nicht möglich. Beide Endpunkte schließen sich für die finale Analyse zu Woche 120 gegenseitig aus: ein Patient, der zu Woche 120 als geheilt klassifiziert wurde, konnte in der Analyse zu Woche 120 nicht gleichzeitig als „Rückfall“ gezählt worden sein.</p> <p>Aufgrund der Operationalisierung der Endpunkte wäre es möglich gewesen, dass ein Patient z.B. zu Woche 24 als „Rückfall“ gezählt wurde, dann aber im weiteren Studienverlauf wieder eine bestätigte und anhaltende Konversion erzielen konnte, so dass er schließlich in der finalen Analyse zu Woche 120 die Kriterien für Heilung erfüllte. Allerdings galten alle in der Studie C208 geheilten Patienten zu keinem früheren Analysezeitpunkt als „Rückfall“.</p> <p>Die im Nutzendossier dargestellten Unterschiede in den Heilungsraten, auf denen Janssen zusammen mit den Analysen zum Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ den erheblichen Zusatznutzen begründet, haben somit objektiv messbare und aussagekräftige Daten als Grundlage.</p>	
S. 10ff.	<p>2. <u>Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene</u></p> <p><u>G-BA Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>Tabelle 1: Charakterisierung der Studie TMC207-C208</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>S. 35</p> <p>S. 21</p>	<table border="1" data-bbox="309 547 1305 791"> <tr> <td data-bbox="309 547 479 791">Ort und Zeitraum der Durchführung</td> <td data-bbox="479 547 1305 791"> Studienzeitraum <ul style="list-style-type: none"> • Erste/r Patientin/Patient, erste Visite: 06/2007 • Letzte/r Patientin/Patient, letzte Visite: 10/2012 Datenschnitte <ul style="list-style-type: none"> • 12.07.2010 (Woche 24: aktive Behandlungsphase) • 10.05.2011 (Woche 72: Interimsanalyse) • 31.01.2012 (Woche 120: finale Analyse)⁷⁾ • 16.10.2012 (Addendum zur finalen Analyse zur Mortalität) </td> </tr> </table> <p data-bbox="309 823 1272 866">⁷⁾ Zum finalen Datenschnitt (31.01.2012) haben noch nicht alle Patientinnen und Patienten die Studie vollständig durchlaufen, da letzte/r Patientin/Patient und letzte Visite 10/2012 erfolgte.</p> <p data-bbox="309 887 779 914"><u>3.2 Design und Methodik der Studie</u></p> <p data-bbox="309 935 584 962"><u>TMC207-G208 Stage 2</u></p> <p data-bbox="309 983 1406 1082"><i>[...] Im Anschluss an die klinische Prüfphase (Behandlung mit Bedaquilin bzw. Placebo zusätzlich zur Sockeltherapie für 24 Wochen) wurde die Sockeltherapie fortgesetzt, bis zum Behandlungsende zu Woche 120.</i></p> <p data-bbox="309 1158 1122 1185"><u>2.5.3 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene</u></p> <p data-bbox="309 1206 1451 1305"><i>[...] Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird während der aktiven Behandlungsphase von 24 Wochen als niedrig und zum Studienende von 120 Wochen als hoch eingeschätzt (Tabelle 9).</i></p>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studienzeitraum <ul style="list-style-type: none"> • Erste/r Patientin/Patient, erste Visite: 06/2007 • Letzte/r Patientin/Patient, letzte Visite: 10/2012 Datenschnitte <ul style="list-style-type: none"> • 12.07.2010 (Woche 24: aktive Behandlungsphase) • 10.05.2011 (Woche 72: Interimsanalyse) • 31.01.2012 (Woche 120: finale Analyse)⁷⁾ • 16.10.2012 (Addendum zur finalen Analyse zur Mortalität) 	
Ort und Zeitraum der Durchführung	Studienzeitraum <ul style="list-style-type: none"> • Erste/r Patientin/Patient, erste Visite: 06/2007 • Letzte/r Patientin/Patient, letzte Visite: 10/2012 Datenschnitte <ul style="list-style-type: none"> • 12.07.2010 (Woche 24: aktive Behandlungsphase) • 10.05.2011 (Woche 72: Interimsanalyse) • 31.01.2012 (Woche 120: finale Analyse)⁷⁾ • 16.10.2012 (Addendum zur finalen Analyse zur Mortalität) 			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studie C208</p> <table border="1" data-bbox="293 587 1370 951"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz</th> <th>Verdeckung der Gruppenzuteilung</th> <th>Verblindung Patient/in</th> <th>Verblindung Behandler</th> <th>Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung</th> <th>Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte</th> <th>Verzerrungspotential auf Studienebene</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Woche 24¹⁾</td> <td>Ja³⁾</td> <td>Ja⁴⁾</td> <td>Ja⁵⁾</td> <td>Ja⁵⁾</td> <td>Nein</td> <td>Nein</td> <td>Niedrig</td> </tr> <tr> <td>Woche 120²⁾</td> <td>Ja³⁾</td> <td>Ja⁴⁾</td> <td>Nein⁶⁾</td> <td>Ja⁶⁾</td> <td>Nein</td> <td>Nein⁷⁾</td> <td>Hoch</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ Aktive Behandlungsphase mit der Studienmedikation ²⁾ Studienende ³⁾ Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte mittels Minimierungsmethode. ⁴⁾ Die Zuteilung zu den Gruppen basierte auf einem Interactive Web Responce System. ⁵⁾ Patientinnen und Patienten sowie das Studienpersonal waren während der Studie verblindet. Die Verblindung der Intervention wurde durch identisches Aussehen und identische Verabreichung der Tabletten im Interventions- und Kontrollarm gewährleistet. ⁶⁾ Der Hersteller wurde nach der primären Wirksamkeitsanalyse zu Woche 24 entblindet. Prüfpersonal sowie die Patientinnen und Patienten blieben bis einschließlich Woche 120 hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Auf Anfrage des Prüfpersonals wurden die Non-Responder⁷⁾ nach Woche 24 individuell entblindet. N = 3 Patientinnen und Patienten wurden entblindet. Davon N = 2 Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm und N = 1 Patient/in aus dem Bedaquilin-Arm. ⁷⁾ Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts hatten noch nicht alle Patientinnen und Patienten die Studie vollständig durchlaufen, da letzte/r Patientin/Patient und letzte Visite 10/2012 erfolgte. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht bis Woche 120 beobachtet wurden, ist unklar. Im Median betrug die Behandlungsdauer 91,7 Wochen in der Interventionsgruppe und 94,1 Wochen in der Kontrollgruppe.</p>		Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene	Woche 24 ¹⁾	Ja ³⁾	Ja ⁴⁾	Ja ⁵⁾	Ja ⁵⁾	Nein	Nein	Niedrig	Woche 120 ²⁾	Ja ³⁾	Ja ⁴⁾	Nein ⁶⁾	Ja ⁶⁾	Nein	Nein ⁷⁾	Hoch	
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene																			
Woche 24 ¹⁾	Ja ³⁾	Ja ⁴⁾	Ja ⁵⁾	Ja ⁵⁾	Nein	Nein	Niedrig																			
Woche 120 ²⁾	Ja ³⁾	Ja ⁴⁾	Nein ⁶⁾	Ja ⁶⁾	Nein	Nein ⁷⁾	Hoch																			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
S. 22	<p><i>Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie C208</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Verblindung adäquat</th> <th>ITT adäquat</th> <th>Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung</th> <th>Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte</th> <th>Verzerrungspotential</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf</td> <td>Ja^{1), 2)}</td> <td>Nein^{3), 4), 5)}</td> <td>Nein</td> <td>Nein</td> <td>Hoch</td> </tr> <tr> <td>Heilung</td> <td>Ja^{1), 2)}</td> <td>Nein^{3), 4), 5)}</td> <td>Nein</td> <td>Nein</td> <td>Hoch</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>Ja^{1), 2)}</td> <td>Nein^{3), 4), 5)}</td> <td>Nein</td> <td>Nein</td> <td>Hoch</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ Es lag eine Verblindung bis zu Woche 24 (aktive Behandlungsphase) vor. Vor dem Eintritt in den Rollover-Arm erfolgte auf Wunsch des Prüfpersonals und nach Rücksprache mit dem Hersteller individuell eine Entblindung der Non-Responder. ²⁾ Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte mittels Minimierungsmethode. ³⁾ Insgesamt wurden n = 161 Patientinnen und Patienten randomisiert. Ein/e Patient/in im Interventionsarm hat die Behandlung mit dem Studienmedikament, aufgrund von UE vor dem Start mit der Studienmedikation, nicht erhalten. Insgesamt erhielten n = 160 Patientinnen und Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. ⁴⁾ Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts hatten noch nicht alle Patientinnen und Patienten die Studie vollständig durchlaufen, da letzte/r Patientin/Patient und letzte Visite 10/2012 erfolgte. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht bis Woche 120 beobachtet wurden, ist unklar. Im Median betrug die Behandlungsdauer 91,7 Wochen in der Interventionsgruppe und 94,1 Wochen in der Kontrollgruppe. ⁵⁾ In beiden Behandlungsarmen besteht ein hoher Anteil fehlender Werte zu Woche 120 (Studienabbruch: Kontrollgruppe 38,3 %; Interventionsgruppe 36,7 %).</p>	Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential	Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf	Ja ^{1), 2)}	Nein ^{3), 4), 5)}	Nein	Nein	Hoch	Heilung	Ja ^{1), 2)}	Nein ^{3), 4), 5)}	Nein	Nein	Hoch	Unerwünschte Ereignisse	Ja ^{1), 2)}	Nein ^{3), 4), 5)}	Nein	Nein	Hoch	
Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential																					
Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf	Ja ^{1), 2)}	Nein ^{3), 4), 5)}	Nein	Nein	Hoch																					
Heilung	Ja ^{1), 2)}	Nein ^{3), 4), 5)}	Nein	Nein	Hoch																					
Unerwünschte Ereignisse	Ja ^{1), 2)}	Nein ^{3), 4), 5)}	Nein	Nein	Hoch																					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36	<p><u>3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen</u></p> <p><u>3.3 Wirksamkeit</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>[...] In der finalen Analyse war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Heilung gemäß der WHO-Definition 2008 erreicht haben, im Bedaquilinarmsignifikant erhöht und lag bei 57 % vs. 33,3 % im Kontrollarm. Der hohe Anteil fehlender Werte zu Woche 120 in beiden Behandlungsarmen kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen (Studienabbruch: Kontrollgruppe 38,3 %; Interventionsgruppe 36,7 %). Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist hoch. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts hatten zudem noch nicht alle Patientinnen und Patienten die Studie vollständig durchlaufen, da die letzte Visite der/des letzten Patientin /Patienten im Oktober 2012 erfolgte. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht bis Woche 120 beobachtet wurden, ist unklar. Im Median betrug die Behandlungsdauer 91,7 Wochen in der Interventionsgruppe und 94,1 Wochen in der Kontrollgruppe. [...]</i></p> <p><u>Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit</u></p> <p><i>Bezüglich der Morbidität zeigen sich bei hohem Verzerrungspotential statistisch signifikante Effekte zugunsten der Bedaquilin-Gruppe bei Patientinnen und Patienten mit MDR-TB.</i></p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p>Von den in der Kategorie Morbidität gezeigten statistisch signifikanten Unterschieden ist in dieser Bewertung insbesondere der Vorteil für die Bedaquilin-</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studie und Endpunkte erläutert Janssen zunächst das Studiendesign, um Missverständnisse und Unklarheiten hinsichtlich der Behandlungsdauer in Abgrenzung zur Beobachtungsdauer aufzuklären.</p> <p><i>Erläuterungen zum Studiendesign und Patientenfluss</i></p> <p>Der G-BA führt an verschiedenen Stellen der Nutzenbewertung aus, dass zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes noch nicht alle Patienten die Studie vollständig durchlaufen hätten, da die letzte Visite der/des letzten Patientin/Patienten im Oktober 2012 erfolgt sei und damit nach dem Datenschnitt vom 31.01.2012. Weiterhin werden in diesem Kontext seitens des G-BA die medianen Behandlungsdauern von 91,7 Wochen im Interventionsarm und 94,1 Wochen im Kontrollarm genannt.</p> <p>Das Studiendesign der Studie C208 wurde in Modul 4 des Nutzenbewertungsdossiers von Bedaquilin im Abschnitt 4.3.1.2.1 sowie in der Abbildung 4-2 beschrieben (6). Wie aus den oben zitierten Textpassagen der Nutzenbewertung (S. 10, 12, 21, 22, 35, 36) hervorgeht, bestehen seitens des G-BA möglicherweise noch Unklarheiten bezüglich des Patientenflusses, so dass Janssen die Abbildung 4-2 zum Studiendesign angepasst und mit Informationen zu den Studienabbrechern je Behandlungsarm in der hier folgenden Abbildung ergänzt hat.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

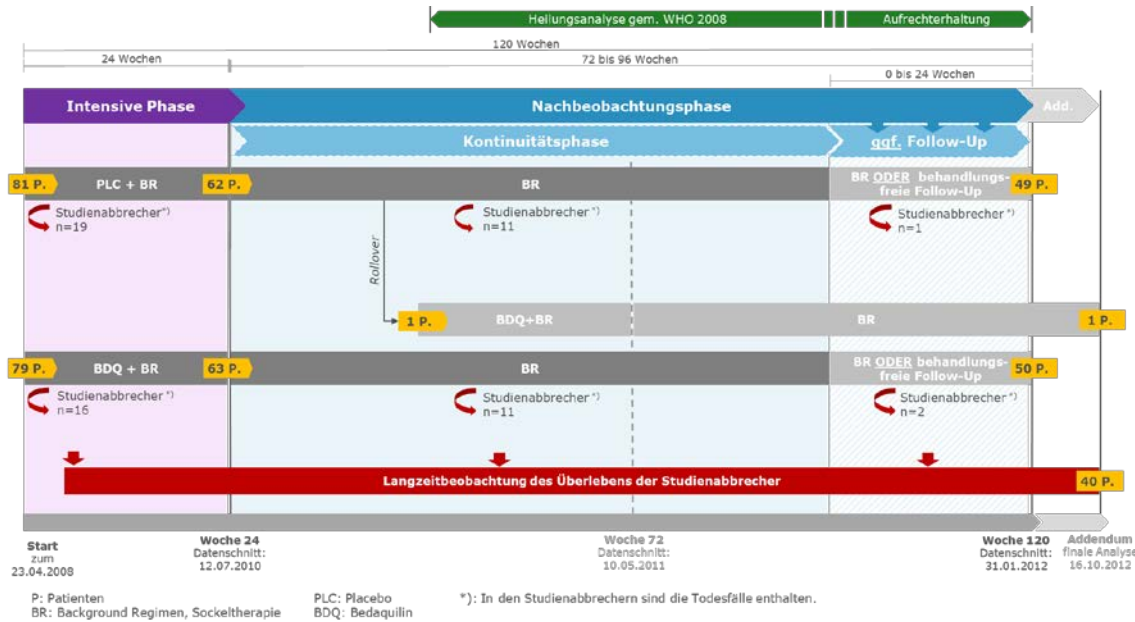


Abbildung 1: Studiendesign der Studie C208

Die Studie umfasst zwei Phasen, die „Intensive Phase“ und die „Nachbeobachtungsphase“:

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Intensive Phase:</u></p> <p>Die doppelblinde intensive Phase der RCT C208 erstreckte sich über 24 Wochen. In dieser Phase wurden die Patienten mit Bedaquilin + BR oder Placebo + BR behandelt. Die Ergebnisse für diese Phase wurden mit dem Datenschnitt vom 12.07.2010 untersucht.</p> <p>Es wurden 79 Patienten in den Bedaquilin/BR-Arm eingeschlossen, davon brachen 16 Patienten die Studie während der intensiven Phase ab. Somit verblieben 63 Patienten in der Studie. In den Placebo/BR-Arm wurden 81 Patienten eingeschlossen; in der intensiven Phase brachen in diesem Arm 19 Patienten die Studie ab. Somit verblieben 62 Patienten aus diesem Arm in der Studie.</p> <p><u>Nachbeobachtungsphase:</u></p> <p>Patienten, welche die intensive Phase mit Bedaquilin/BR oder Placebo/BR abgeschlossen hatten, gingen in die Nachbeobachtungsphase über. In der Nachbeobachtungsphase nahmen die Patienten laut Studienprotokoll ausschließlich BR ohne Bedaquilin oder Placebo über einen Zeitraum von 72 bis 96 Wochen ein, mindestens jedoch für 48 Wochen nach dem ersten negativen Kulturnachweis. Die gesamte Behandlungsdauer musste also <u>nicht</u> über volle 120 Wochen gehen, sondern war patientenindividuell unterschiedlich. Für Patienten, welche nicht über die vollen 120 Wochen behandelt wurden, schloss sich automatisch eine behandlungsfreie Follow-Up-Zeit bis zur Woche 120 an. In Abgrenzung dazu wird die Zeit unter Behandlung innerhalb der Nachbeobachtungsphase als Kontinuitätsphase bezeichnet. Im Median ergab sich für den Interventionsarm mit Bedaquilin/BR eine Gesamtbehandlungszeit von 91,7 Wochen und eine behandlungsfreie Follow-Up-Phase von 15,9 Wochen. Für den Kontrollarm mit Placebo/BR ergab sich im Median eine Gesamtbehandlungszeit von 94,1 Wochen und eine behandlungsfreie Follow-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Up-Phase von 16,7 Wochen.</p> <p>Im Bedaquilin/BR-Arm brachen elf Patienten die Studie in der Kontinuitätsphase ab. Während der behandlungsfreien Follow-Up-Phase brachen zwei Patienten die Studie ab.</p> <p>Im Placebo/BR-Arm brachen in der Kontinuitätsphase elf Patienten die Studie ab und ein Patient wechselte in den Rollover-Arm. Weiterhin brach ein Patient in seiner behandlungsfreien Follow-Up-Phase die Studie ab.</p> <p>Wie auch im CSR beschrieben, wurde die finale Analyse zu Woche 120 mit Datenschnitt vom 31.01.2012 durchgeführt, nachdem <u>alle</u> Patienten bis auf einen die Studie abgeschlossen oder zuvor die Studie abgebrochen hatten. Der eine Patient, der eine Ausnahme bildet, war der Rollover-Patient, welcher in Woche 48 vom Placebo- in den Bedaquilin-Arm gewechselt hatte. Der Zeitraum zu Woche 120 schließt die 24-wöchige intensive Phase sowie die 96-wöchige Nachbeobachtungsphase ein. Die letzte Visite aus Oktober 2012, auf welche der G-BA in seiner Nutzenbewertung hinweist, bezieht sich lediglich auf den einen Rollover-Patienten.</p> <p>Im Bedaquilin/BR-Arm hatten 50 Patienten die Studie vollständig bis zum Analysezeitpunkt Woche 120 durchlaufen (79 Patienten eingeschlossen – 29 Studienabbrecher inkl. Todesfälle = 50 Patienten). Im Placebo/BR-Arm hatten 49 Patienten die Studie vollständig bis zum Analysezeitpunkt Woche 120 durchlaufen (81 Patienten eingeschlossen – 31 Studienabbrecher inkl. Todesfälle – 1 Rollover Patient = 49 Patienten). (1)</p> <p><i>Zwischenfazit</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass zum Zeitpunkt der finalen Analyse zu Woche 120 mit Datenschnitt vom 31.01.2012 alle Patienten die Studie bis auf den einen Rollover-Patienten beendet hatten. Patienten, die ihre Therapie vor der Woche 120 beendet hatten, wurden bis zur Woche 120 in einer behandlungsfreien Follow-Up-Phase nachbeobachtet.</p> <p><i>Adressierung des hohen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene</i></p> <p>Aus den oben zitierten Tabellen und Textpassagen der G-BA Nutzenbewertung geht weiterhin hervor, dass der G-BA das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene für den finalen Datenschnitt zu Woche 120 als hoch einstuft. Begründet wird dies seitens des G-BA mit einem hohen Anteil fehlender Werte aufgrund der Studienabbrucher sowie des unklaren Anteils der Patienten, welche die Studie zur finalen Analyse vollständig durchlaufen hätten.</p> <p>Letzteres wurde bereits im vorhergehenden Abschnitt mit den Ausführungen zum Studiendesign adressiert, d.h. alle Patienten, bis auf den einen Rollover-Patienten haben die Studie zum 31.01.2012 protokollgemäß beendet und die finale Analyse auch vollständig durchlaufen. Janssen stellt in dieser Stellungnahme zudem ergänzende Informationen zu den Studienabbruchern dar, die aus Sicht von Janssen erklären, warum das Verzerrungspotenzial der Studie C208 für den finalen Datenschnitt zu Woche 120 auch nicht als hoch einzustufen ist. Des Weiteren erläutert Janssen, dass mit den Endpunkten „Heilung“ und „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ objektive Endpunkte vorliegen, die ein niedriges Verzerrungspotenzial haben. Wie bereits im CONSORT-Statement des Nutzendossiers berichtet und in der Tabelle 2 erneut dargestellt, sind die Abbruchraten in</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>beiden Studienarmen vergleichbar (29 von 79 Patienten: 37% im Interventionsarm und 31 von 81 Patienten: 38% im Kontrollarm). Des Weiteren geht aus der Tabelle 2 der Stellungnahme hervor, dass die Abbruchgründe zwischen den beiden Studienarmen ausbalanciert waren und ein vergleichbares Muster zeigten.</p> <p>Tabelle 2: Gründe für Studienabbruch in der Studie C208</p> <table border="1" data-bbox="277 756 1462 1145"> <thead> <tr> <th>Grund für Studienabbruch</th> <th>TMC207/BR (n=29/79)</th> <th>Placebo/BR (n=31/81)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ungeeignet für die Studie</td> <td>2</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>9</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Schwangerschaft</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Lost-To-Follow-Up</td> <td>5</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Keine Adhärenz</td> <td>3</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Entziehung der Einwilligung</td> <td>6</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Entwicklung einer XDR-TB</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Eine ergänzende Auswertung der Studienabbrucher in Tabelle 3 zeigt, dass der überwiegende Anteil die Studie während der doppelblinden Phase der Studie C208, also in den ersten 24 Wochen (intensive Phase) abgebrochen haben (55% im Interventionsarm und 61% im Kontrollarm). Auch im weiteren Studienverlauf (Kontinuitätsphase und Follow-Up-Phase) waren die Abbrüche je Studienphase über beide Arme gleich verteilt.</p>	Grund für Studienabbruch	TMC207/BR (n=29/79)	Placebo/BR (n=31/81)	Ungeeignet für die Studie	2	6	Unerwünschte Ereignisse	9	4	Schwangerschaft	3	4	Lost-To-Follow-Up	5	3	Keine Adhärenz	3	7	Entziehung der Einwilligung	6	7	Entwicklung einer XDR-TB	1	0	
Grund für Studienabbruch	TMC207/BR (n=29/79)	Placebo/BR (n=31/81)																								
Ungeeignet für die Studie	2	6																								
Unerwünschte Ereignisse	9	4																								
Schwangerschaft	3	4																								
Lost-To-Follow-Up	5	3																								
Keine Adhärenz	3	7																								
Entziehung der Einwilligung	6	7																								
Entwicklung einer XDR-TB	1	0																								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>Tabelle 3: Anteil an Studienabbrechern in den verschiedenen Studienphasen der Studie C208</p> <table border="1" data-bbox="277 609 1460 804"> <thead> <tr> <th>Studienphasen</th> <th>TMC207/BR (n=29/79)</th> <th>Placebo/BR (n=31/81)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Intensive Phase</td> <td>16</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Kontinuitätsphase mit BR</td> <td>11</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Follow-Up-Phase ohne BR</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zusätzlich zeigt die Auswertung der Studienabbrecher hinsichtlich ihres mikrobiologischen Status zum Studienabbruch (konvertiert = mindestens zwei aufeinanderfolgende negative Auswurfproben bzw. nicht konvertiert = kein Erreichen von zwei aufeinanderfolgenden negativen Auswurfproben), dass die Patienten auch in dieser Hinsicht vergleichbar waren, siehe Tabelle 4.</p> <p>Tabelle 4: Mikrobiologischer Status der Studienabbrecher in der Studie C208</p> <table border="1" data-bbox="277 1133 1460 1311"> <thead> <tr> <th>Mikrobiologisches Ergebnis bei Studienabbruch</th> <th>TMC207/BR (n=29/79)</th> <th>Placebo/BR (n=31/81)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Konvertiert</td> <td>12</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Nicht konvertiert</td> <td>17</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table>	Studienphasen	TMC207/BR (n=29/79)	Placebo/BR (n=31/81)	Intensive Phase	16	19	Kontinuitätsphase mit BR	11	11	Follow-Up-Phase ohne BR	2	1	Mikrobiologisches Ergebnis bei Studienabbruch	TMC207/BR (n=29/79)	Placebo/BR (n=31/81)	Konvertiert	12	15	Nicht konvertiert	17	16	
Studienphasen	TMC207/BR (n=29/79)	Placebo/BR (n=31/81)																					
Intensive Phase	16	19																					
Kontinuitätsphase mit BR	11	11																					
Follow-Up-Phase ohne BR	2	1																					
Mikrobiologisches Ergebnis bei Studienabbruch	TMC207/BR (n=29/79)	Placebo/BR (n=31/81)																					
Konvertiert	12	15																					
Nicht konvertiert	17	16																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Gründe des frühzeitigen Abbruchs der Studie sind demnach in den beiden Behandlungsgruppen sehr vergleichbar: Es zeigen sich weder in den Abbruchgründen noch im Zeitpunkt des Abbruchs Unterschiede, noch im mikrobiologischen Status zum Zeitpunkt des Abbruchs, die auf eine Erhöhung des Verzerrungspotenzials schließen lassen. Es ist also von einer zufälligen Verteilung der Abbrüche auszugehen, die keinen Effekt auf die Interpretation der Ergebnisse hat. Es erscheint somit nicht plausibel, dass die Studie und die in der finalen Analyse dargestellten Endpunkte „Heilung“, „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ und „Unerwünschte Ereignisse“ aufgrund der Studienabbrecher systematisch verzerrt sein könnten.</p> <p>Des Weiteren wurde das Fehlen von Werten bei den Endpunkten „Heilung“ und „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ mit einer konservativen Imputationsmethode adressiert, indem Studienabbrecher als „Nichtansprecher“ gewertet wurden. Da in beiden Gruppen ein ähnlicher Anteil Patienten die Studie abbrachen und die Daten imputiert und somit die ITT-Auswertung aufrechterhalten wurde, ergibt sich kein Effekt auf den Behandlungseffekt im Endpunkt "Heilung". In der Analyse des Endpunkts „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ wurde ein Cox-Proportional-Hazard Modell verwendet, in dem die Patienten zum letzten Zeitpunkt, zu dem Daten vorliegen, zensiert wurden. Zudem war die mediane Behandlungsdauer der Patienten in beiden Studienarmen vergleichbar mit 91,7 Wochen im Interventionsarm mit Bedaquilin bzw. 94,1 Wochen im Kontrollarm mit Placebo. Auch hier ist durch die sehr vergleichbare Abbruchrate, ähnliche Verteilung der Abbrecher über die Zeit und ähnliche mediane Behandlungszeit nicht von einer informativen Zensierung auszugehen. In den Analysen beider Endpunkte wurde damit das ITT-Prinzip adäquat adressiert und es ist somit von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen, so dass valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Bedaquilin/BR gegenüber Placebo/BR für</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beide Endpunkte „Heilung“ und „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ getroffen werden können.</p> <p>Janssen widerspricht der Auffassung des GBA, dass die Endpunkte „Heilung“ und „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ ein hohes Verzerrungspotential aufweisen. Diese beiden Endpunkte werden über den mikrobiologischen Nachweis der Erreger über Kulturproben gemessen. Derr Nachweis erfolgt über standardisierte Verfahren, außerdem werden die Proben automatisiert ausgewertet. Daher ist davon auszugehen, dass die Endpunkte unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren durch den Patienten, den Arzt oder die auswertenden Personen sind und dadurch mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu rechnen ist. Weitere Aspekte, die sich verzerrend auf die Ergebnisse des Endpunkts auswirken könnten, wurden nicht festgestellt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene der Analyse zu Woche 120 für die im Nutzendossier dargestellten Endpunkte („Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“, „Heilung“ und „Unerwünschte Ereignisse“) als „niedrig“ eingestuft.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.17	<p>3. <u>Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“</u> <u>G-BA Nutzenbewertung</u></p> <p>Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (primärer Endpunkt) [...]</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p><i>Zur Validierung dieses Endpunkts führte der pU keine Daten aus Studien und Publikationen an. Der Einschätzung des pU, dass die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf ein definierender Parameter für die Dauer der Ansteckung und Isolierung ist, kann gefolgt werden. Gemäß den Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie muss bei einer MDR-/XDR-Tuberkulose die Therapie im stationären Bereich begonnen werden und bis zum Erhalt negativer Sputumkulturen durchgeführt werden. Bereits bei Verdacht auf MDR-/XDR-Tuberkulose (Anamnese früherer Tuberkulose Erkrankung, Herkunft aus Risikogebiet, molekularbiologische Hinweise) sollte der Patient oder die Patientin bis zur Klärung der Infektiosität konsequent isoliert werden. Die Therapie sollte in qualifizierten und adäquat ausgestatteten Abteilungen erfolgen. Allerdings hat der pU weder Daten zur Lebensqualität, welche durch eine fortdauernde Isolierung beeinflusst werden könnte, oder Hospitalisierung erhoben, sodass der Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf nur als mögliches Surrogat für diese Endpunkte angesehen werden kann und daraus keine direkte Patientenrelevanz abgeleitet werden kann.</i></p>	<p><i>Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie C208 war die „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“.</p> <p>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).</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts in der Studie sah den Nachweis der Erregerfreiheit durch zwei aufeinanderfolgende negative mikrobiologische Sputum-Kulturen in einem</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.20 S.36	<p><i>Der primäre Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ wird nicht als patientenrelevant eingeschätzt und daher in dieser Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt.</i></p> <p><i>Bei dem primären Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ handelt es sich um ein Surrogatparameter. Dass die „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ ein Parameter für die Dauer der Ansteckungsfähigkeit und Isolierung ist, scheint medizinisch plausibel. Allerdings hat der pU weder Daten zur Lebensqualität, welche durch eine fortdauernde Isolierung beeinflusst werden könnte, oder Hospitalisierung erhoben, sodass der Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf nur als mögliches Surrogat für diese Endpunkte angesehen werden kann und daraus keine direkte Patientenrelevanz abgeleitet werden kann. Zur Validierung dieses Endpunkts führte der pU keine Daten aus Studien und Publikationen an.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA stellt in seiner Nutzenbewertung die unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ in Frage. Der G-BA stimmt zu, dass die „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ ein definierender Parameter für die Ansteckungsfähigkeit und Isolierung ist. Für Janssen ergibt sich aus diesem Aspekt die unmittelbare Patientenrelevanz dieses Endpunktes, was im Folgenden weiter ausgeführt</p>	<p>Mindestabstand von 28 Tagen vor. In der deutschen S2k-Leitlinie⁶ zur Behandlung der medikamentensensitiven Tuberkulose werden vor Aufhebung der Isolierung drei negative mikroskopische Sputumproben empfohlen.</p> <p>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</p>

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

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird.</p> <p>Das Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz, IfSG) sieht Schutzmaßnahmen für bestimmte übertragbare Krankheiten vor, die in die Grundrechte von Patienten radikal eingreifen können. Zu den möglichen Schutzmaßnahmen (§28 IfSG) gehört schlimmstenfalls die Quarantäne (§29 IfSG), wonach Ausscheider dieser übertragbaren Krankheiten unter bestimmten Voraussetzungen abgesondert werden können. Insbesondere ihr Grundrecht auf Freiheit der Person (Art. 2 Abs. 2 GG) kann damit neben ihrem allgemeinen Persönlichkeitsrecht (Art. 2 Abs. 1 GG) empfindlich eingeschränkt werden (7). Die ansteckungsfähige Lungentuberkulose gehört zu den im Infektionsschutzgesetz genannten Erkrankungen (§34 IfSG). (8)</p> <p>Das Gesetz bindet die Einschränkung des Grundrechts der Freiheit der Person an den Zustand der Ansteckungsfähigkeit. Nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis ist ein Patient mit dem Nachweis der Erregerfreiheit nicht mehr ansteckend.</p> <p>Die Bedeutung der oben ausgeführten Eingriffe in die Persönlichkeitsrechte eines Patienten, hier insbesondere die Isolation, dürfen nicht unterschätzt werden: Aufgrund des aerogenen Übertragungsweges der MDR-TB muss eine räumliche Isolierung des Patienten in einem Raum mit gezielter Luftführung stattfinden. Zudem sollten Patient und Kontaktpersonen einen geeigneten Atemschutz tragen (9). ⁵Aufgrund der notwendigen Schutzkleidung können Patienten über wochen- und teilweise Monate nur</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entpersonalisierten und reduzierten Kontakt zu anderen Menschen haben. Die verbale und nonverbale Kommunikation ist aufgrund des Mundschutzes eingeschränkt, da die Mimik nicht sichtbar und das Gesprochene schwerer verständlich ist. (10) Das Verlassen des Isolationsraumes sollte zudem während der Dauer der Ansteckungsfähigkeit auf das Notwendigste beschränkt werden (9).</p> <p>Die unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ ergibt sich aus der gesetzlich angeordneten Absonderung der Patienten mit ansteckungsfähiger Lungentuberkulose. Die damit einhergehenden umfangreichen Isolationsmaßnahmen führen zu starken Einschränkungen des privaten und beruflichen Lebens der Betroffenen und ihrer Angehörigen, insbesondere bei langer Dauer der Isolation.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der primäre Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ wird im Anwendungsbereich des Infektionsschutzgesetzes als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt und daher für diese Nutzenbewertung herangezogen.</p>	
S.19	<p>4. Erhebung begleitend auftretender klinischer Anzeichen bei Heilung</p> <p><u>G-BA Nutzenbewertung:</u></p> <p>2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte</p> <p>Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität</p>	<p><i>Heilung (gemäß der WHO-Definition 2008)</i></p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt „Heilung“</p> <p><i>[...] Gemäß der im Studienprotokoll vorgenommenen Definition der Heilung wurde die Erhebung begleitend auftretender klinischer Anzeichen außen vor gelassen, sodass diesbezüglich von der eigentlichen WHO-Operationalisierung abgewichen wurde. Aus den Unterlagen des pU ist nicht ableitbar, aus welchen Gründen die begleitenden klinischen Anzeichen nicht erhoben wurden. [...]</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Erhebung der begleitenden klinischen Anzeichen wird für die Heilung nach WHO 2008 lediglich bei denjenigen Patienten gefordert, die in ihrem letzten Behandlungsjahr einen einmaligen positiven Erregernachweis hatten, auf den wiederum drei negative Kulturen folgen mussten.</p> <p>In der Studie C208 wurde ein positiver Erregernachweis während der letzten zwölf Studienmonate nur bei einem von insgesamt 72 geheilten Patienten festgestellt. Ein Abgleich mit den unerwünschten Ereignissen zum Zeitpunkt der positiven Kultur ergab, dass dieser Patient in diesem Zeitraum und auch in der Folgezeit keine neuen unerwünschten Ereignisse hatte. Es gab somit keine Anzeichen auf eine Verschlechterung für diesen Patienten, so dass er auch bei zusätzlicher Betrachtung klinischer Anzeichen als geheilt eingestuft werden kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Janssen hat die Erhebung begleitend auftretender klinischer Anzeichen, die für die Definition der Heilung nach WHO 2008 nur für die Patienten erforderlich war, die eine</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	positive Kultur hatten und darauf anschließend mindestens drei negative Proben, über die Untersuchung der unerwünschten Ereignisse für den Zeitraum der positiven Kulturprobe bis zum Studienende vorgenommen.	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

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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+Sockeltherapie für den Endpunkt Heilung vor dem Hintergrund der vorliegenden Resistenzsituation in seinem Ausmaß als beträchtlich eingeschätzt.</p>
S. 31	<p>5. Unerwünschte Ereignisse <u>G-BA Nutzenbewertung:</u> 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen 2.6.5 Sicherheit [...] Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms (Inzidenz \geq 10 %) <i>Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren in beiden Gruppen Übelkeit, Erbrechen und Arthralgien. In der Kontrollgruppe traten Diarrhö und Dyspepsie häufiger auf als in der</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
S. 33	<p><i>Interventionsgruppe (18,5 % / 14,8 % versus 6,3 % / 5,1 %), auch Tinnitus war in der Kontrollgruppe häufiger (13,6 % versus 3,8 %). [...]</i></p> <p><i>Tabelle 18: UE mit Inzidenz ≥ 10 % zu Woche 120 (ITT-Population)</i></p> <table border="1" data-bbox="309 715 1444 1034"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 715 817 853" rowspan="2">MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis ..., n (%)</th> <th colspan="3" data-bbox="817 715 1444 758">C208-Studie</th> </tr> <tr> <th data-bbox="817 758 1025 853">Bedaquilin+BR N = 79</th> <th data-bbox="1025 758 1234 853">Placebo+BR N = 81</th> <th data-bbox="1234 758 1444 853">RR [95%-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 874 817 954">Diarrhö</td> <td data-bbox="817 874 1025 954">5 (6,3)</td> <td data-bbox="1025 874 1234 954">15 (18,5)</td> <td data-bbox="1234 874 1444 954">0,34 [0,13; 0,90] p = 0,0297</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 959 817 1034">Dyspepsie</td> <td data-bbox="817 959 1025 1034">4 (5,1)</td> <td data-bbox="1025 959 1234 1034">12 (14,8)</td> <td data-bbox="1234 959 1444 1034">0,34 [0,12; 1,01] p = 0,0627</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schwere UE (Grad > 3) nach Systemorganklasse und Preferred Terms (Inzidenz ≥ 5 %)</p> <p><i>Mindestens ein schweres UE trat bei 43 % der Patientinnen und Patienten der Placebogruppe und bei 36 % der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe auf. Das häufigste schwere UE in beiden Gruppen war die Hyperurikämie (13 % vs. 16 %). Die häufigsten Infektionen und parasitären Erkrankungen waren Lungentuberkulose und Tuberkulose (2,5 % / 2,5 % versus 0 % / 3,7 %) (Tabelle 19).</i></p>	MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis ..., n (%)	C208-Studie			Bedaquilin+BR N = 79	Placebo+BR N = 81	RR [95%-KI] p-Wert	Diarrhö	5 (6,3)	15 (18,5)	0,34 [0,13; 0,90] p = 0,0297	Dyspepsie	4 (5,1)	12 (14,8)	0,34 [0,12; 1,01] p = 0,0627	
MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis ..., n (%)	C208-Studie																
	Bedaquilin+BR N = 79	Placebo+BR N = 81	RR [95%-KI] p-Wert														
Diarrhö	5 (6,3)	15 (18,5)	0,34 [0,13; 0,90] p = 0,0297														
Dyspepsie	4 (5,1)	12 (14,8)	0,34 [0,12; 1,01] p = 0,0627														

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
S. 34	<p>Tabelle 19: Schwere UE (Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 5\%$ zu Woche 120 (ITT-Population)</p> <table border="1" data-bbox="293 595 1429 798"><thead><tr><th data-bbox="293 595 786 722">MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis ..., n (%)</th><th colspan="3" data-bbox="786 595 1429 635">C208-Studie</th></tr><tr><th data-bbox="293 655 786 722"></th><th data-bbox="786 643 1001 722">Bedaquilin+BR N = 79</th><th data-bbox="1001 643 1216 722">Placebo+BR N = 81</th><th data-bbox="1216 643 1429 722">RR [95%-KI] p-Wert</th></tr></thead><tbody><tr><td data-bbox="293 722 786 798">UE mit Grad > 3</td><td data-bbox="786 722 1001 798">34 (43,0)</td><td data-bbox="1001 722 1216 798">29 (35,8)</td><td data-bbox="1216 722 1429 798">1,20 [0,82; 1,77] p = 0,4188</td></tr></tbody></table>	MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis ..., n (%)	C208-Studie				Bedaquilin+BR N = 79	Placebo+BR N = 81	RR [95%-KI] p-Wert	UE mit Grad > 3	34 (43,0)	29 (35,8)	1,20 [0,82; 1,77] p = 0,4188	
MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis ..., n (%)	C208-Studie													
	Bedaquilin+BR N = 79	Placebo+BR N = 81	RR [95%-KI] p-Wert											
UE mit Grad > 3	34 (43,0)	29 (35,8)	1,20 [0,82; 1,77] p = 0,4188											
S.37	<p>3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen</p> <p>3.5 Sicherheit</p> <p><i>[...] Im Bedaquilinarm wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse häufiger beobachtet als im Placeboarm (Bedaquilinarm 7,6 %, Placeboarm 1,2 %). Todesfälle wurden ab dem Zeitraum der Randomisierung bis zum Ende der klinischen Prüfphase (Woche 24) sowie bis zum Studienende (Woche 120) im Rahmen der Sicherheit erfasst. [...]</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Janssen ergänzt die vom G-BA zusammengefasste Darstellung hinsichtlich Konsistenz und Signifikanz der Ergebnisse auf S. 33 und S. 37.</p> <p>In der Zusammenfassung auf S. 37 sollte der statistisch signifikante Vorteil von Bedaquilin</p>													

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bzgl. Diarrhö und Tinnitus ergänzt werden.</p> <p>Das Ergebnis der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ist in beiden Armen statistisch nicht signifikant verschieden. Daher sollte der Satz „<i>Im Bedaquilinarm wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse häufiger beobachtet als im Placeboarm (Bedaquilinarm 7,6 %, Placeboarm 1,2 %)</i>“ aus Konsistenzgründen in beiden Abschnitten gelöscht werden, da der G-BA auch nicht alle anderen Kategorien der UE beschreibt, die statistisch nicht signifikant sind.</p> <p>Des Weiteren sollte „Dyspepsie“ in den beiden Abschnitten gelöscht werden, da der Anteil an Patienten mit „Dyspepsie“ zwar numerisch höher im Placeboarm als im Bedaquilinarm ist, aber dieser Unterschied, wie auch der bei den schwerwiegenden UE statistisch nicht signifikant ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Zu S. 31, 33 und S. 37:</p> <p>In der Kontrollgruppe traten Diarrhö und Tinnitus statistisch signifikant häufiger auf als in der Interventionsgruppe (18,5 % versus 6,3 %), auch Tinnitus war in der Kontrollgruppe häufiger (13,6 % versus 3,8 %). [...]</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Z. 16ff.	<p>6. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung:</u></p> <p>3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Bewertung des Vorgehens des pU</p> <p><i>Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation von Bedaquilin durch den pU ist überwiegend nachvollziehbar, allerdings mit Unsicherheit behaftet und stellt in der Gesamtschau eine Überschätzung dar: Laut Fachinformation ist Bedaquilin für Patientinnen und Patienten mit MDR-TB indiziert, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. Hiermit sind Patientinnen und Patienten mit MDR-TB, bei denen ein wirksames Behandlungsregime ohne Beteiligung von Bedaquilin zusammengestellt werden kann, nicht Teil der Zielpopulation. Angaben zum Anteil dieser Patientengruppe fehlen in Modul 3A des Dossiers, sodass das Ausmaß einer Überschätzung der Zielpopulation nicht beziffert werden kann.</i></p>	<p>Nebenwirkungen</p> <p>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.</p> <p><i>UE, schwere UE, SUE, Abbruch wegen UE/Tod</i></p> <p>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,</p>
S. 5, Z. 34ff.	<p><i>In Berechnungsschritt 2 gibt der pU einen Anteil von 15,6 % Kinder und Jugendliche an allen MDR-TB Fällen an. Diese Angabe beruht auf einer zusätzlichen Information des RKI an den pU, die im Dossier nicht als Quelle einsehbar ist, und lässt sich daher anhand der vom pU mitgelieferten Quellen nicht vollständig nachvollziehen.</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Bei einer rein formalen Betrachtung ist es nachvollziehbar, dass der Nachsatz im Wortlaut des Indikationstextes „bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann“ darauf schließen lässt, dass es innerhalb der relevanten Population von erwachsenen Patienten mit einer pulmonal manifestierten MDR-TB einen Anteil an Patienten geben müsste, der ohne Bedaquilin erfolgreich behandelt werden kann. Dieser müsste dann aus der Zielpopulation herausgerechnet werden.</p> <p>Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bei einer MDR-TB ein wirksames Kombinationsregime <u>mindestens</u> vier Antituberkulotika enthalten muss und dieses patientenindividuell nach Resistenzergebnis zusammengestellt wird. Zudem sollen die so kombinierten Antituberkulotika nach Möglichkeit unterschiedliche Wirkansätze aufweisen, damit alle Bakterien bekämpft werden und somit einer weiteren Resistenzentwicklung vorgebeugt wird.</p> <p>Vor dem Hintergrund der derzeit wenigen zur Verfügung stehenden Antituberkulotika, die eine Zulassung im Anwendungsgebiet haben, ist es geradezu unmöglich, ein wirksames Regime ohne Bedaquilin zusammenzustellen. Aus Sicht von Janssen ist in dieser besonderen Resistenzsituation die Population, für die ein wirksames Regime gegen MDR-TB ohne Bedaquilin zusammengestellt werden kann, daher vernachlässigbar und nicht quantifizierbar klein. Janssen hat daher die Population erwachsener Patienten mit einer pulmonalen MDR-TB der Zielpopulation von Bedaquilin gleichgesetzt.</p>	<p>wurden im Bedaquilin+BR-Arm häufiger beobachtet als im Placeboarm. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.</p> <p>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 %).</p> <p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer klassifizierte akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse/Myopathie, schwere</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Janssen fügt die entsprechende Quelle für die Berechnung des Berechnungsschrittes 2 dieser Stellungnahme bei. (11)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit MDR-TB, bei denen ein wirksames Behandlungsregime ohne Beteiligung von Bedaquilin zusammengestellt werden kann, ist vernachlässigbar klein, weshalb die Population der Patientinnen und Patienten mit MDR-TB als Abschätzung für die Zielpopulation von Bedaquilin heranzuziehen ist.</p> <p>In Berechnungsschritt 2 gibt der pU einen Anteil von 15,6 % Kinder und Jugendliche an allen MDR-TB Fällen an. Diese Angabe beruht auf einer zusätzlichen Information des RKI an den pU und lässt sich anhand der vom pU in der Stellungnahme mitgelieferten Quellen vollständig nachvollziehen.</p>	<p>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.</p>
<p>S. 6, Z. 23ff.</p> <p>S. 7, Z. 12ff.</p>	<p>7. Angabe zu Jahrestherapiekosten</p> <p><u>IQWiG Dossierbewertung:</u></p> <p>3.2.2 Verbrauch <i>Der pU gibt den Verbrauch von Bedaquilin sowohl entsprechend der Fachinformation als auch in Defined daily Dose (DDD) an und legt der Kostenberechnung den Verbrauch nach DDD, ohne Berücksichtigung von Verwurf, zugrunde.</i></p> <p>3.2.5 Jahrestherapiekosten <i>Der pU berechnet Jahrestherapiekosten für Bedaquilin in Höhe von 24 633,72 €.</i> <i>Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind unterschätzt, da der pU nicht den</i></p>	<p>Der G-BA setzt für Bedaquilin Jahrestherapiekosten von 32.735,84 € an. Zur Herleitung der Jahrestherapiekosten wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Verbrauch laut Fachinformation zugrunde legt und Verwurf unberücksichtigt bleibt.</i></p> <p><i>Eigene Berechnungen, unter Berücksichtigung der Verbrauchsangaben in der Fachinformation sowie von Verwurf, ergeben Jahrestherapiekosten in Höhe von 32 735,84 €.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Laut Dossievorlage unter Kapitel 3.3.2 „Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie“ soll der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patienten für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD angegeben werden, d.h. die Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD anzugeben. Auch die vorgegebene Tabelle 3-10 enthält die Vorgabe den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patienten in DDD anzugeben.</p> <p>Per Definition ist die DDD die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen (12). Da für Bedaquilin eine amtliche DDD von 86mg oral vorliegt, wird der G-BA Vorlage konsistent in der weiteren Berechnung gefolgt und die Jahrestherapiekosten entsprechend auf Basis der mittleren Erhaltungsdosis berechnet (86mg x 168 Tage = 14.448mg/Jahr=6,02 Packungen x 4.091,98€ = 24.633,72€ Jahrestherapiekosten pro Patient inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind korrekt dargestellt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Janssen Infectious Diseases - Diagnostics BVBA. *Clinical study report. A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the antibacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). TMC207-C208. EudraCT Number: 2007-004462-40. 13.11.2012. 2012.*
2. Janssen-Cilag GmbH. *Zusatzanalysen. 2019.*
3. Tibotec BVBA. *Revised clinical trial protocol. A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). Trial No: TMC207-TiDP13-C208. 29.10.2011. 2011.*
4. Janssen Infectious Diseases - Diagnostics BVBA. *Addendum to final clinical study report: A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). Protocol TMC207-C208; Phase 2 TMC207 (bedaquiline). Addendum to TMC207-C208 Stage 2 Final Clinical Study Report, dated 13 November 2012. EudraCT Number: 2007-004462-40. EDMS-ERI-60443313. 16 August 2013. 2013.*
5. WHO. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2008* [10.09.2018]. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf?ua=1.
6. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Bedaquilin (Sirturo®). Modul 4 A Teil der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose. . 2019. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2902/2019-01-14_Modul4A_Bedaquilin.pdf.*
7. BMJV. *Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland. Stand: Zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 28.3.2019. 2019. <https://www.gesetze-im-internet.de/gg/BJNR000010949.html>.*
8. IfSG. *Gesetz zur Modernisierung der epidemiologischen Überwachung übertragbarer Krankheiten 2017* [5.09.2018]. https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl117s2615.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl117s2615.pdf%27%5D_1536138126472.
9. Robert Koch-Institut (RKI). *RKI-Ratgeber Tuberkulose. Stand: 21.02.2013 2013* [23.08.2018]. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html#doc2374486bodyText2.
10. Ostgathe C. *Zum Umgang mit multiresistenten Erregern (MRE) in der Versorgung mit Patienten am Lebensende im Krankenhaus. Herausgegeben von der Projektgruppe M-EndoL: MRSA in End-of-Life Care. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. 2016.*
11. Robert Koch-Institut (RKI). *MDR-Fälle nach Alter. Stand der Daten: 12.11.2018. 2018.*
12. WIdO. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. 30. November 2018. 2019.*

<https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/arbeitsgruppe/2019/ag-atc-beschluss-20181130.pdf>.

5.2 Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	29.04.2019
Stellungnahme zu	Bedaquilin/ Sirturo®/ Vorgangsnummer: 2019-01-15-D-433
Stellungnahme von	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Punkt 1: Überschreitung der 1 Mio € Umsatzgrenze</p> <p>Bedaquilin ist verschreibungspflichtig aber nicht erstattungsfähig. Ausgebotene Packungsgröße ist größer als die N3 Packung. Das bedeutet, es fallen für den GKV Markt keine Kosten an.</p> <p>Wie hat der G-BA festgestellt, dass die 1 Mio. € Umsatzgrenze überschritten wurde?</p> <p>Welche Datenquellen hat der G-BA hierfür verwendet?</p> <p>Punkt 2: Wieso wurde Bedaquilin bereits zum 15.01.2019 aufgerufen?</p> <p>Bedaquilin wird ausschließlich im stationären Bereich eingesetzt. Produkte, die ausschließlich im stationären Bereich verwendet werden, sind seit März 2018 auch der Nutzenbewertung nach § 35a, SGB V zugänglich. Das heißt die Überschreitung der 1 Mio Grenze nach einem Jahr, hätte nach der Verfahrensordnung ab März 2018 gestartet werden dürfen.</p>	<p>Diese Einwände haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>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 ordnungs- 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Mit Beschluss vom 3. September 2015 wurde der pharmazeutische</p>

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wieso wurde bereits im Januar 2019 Bedaquilin aufgerufen, nachdem es heißt die Millionengrenze ist nach einem Jahr zu überschreiten?</p> <p>In der Bewertung durch das IQWiG und den G-BA wird nicht transparent dargestellt, in welchem Zeitrahmen die 1 Mio Umsatzgrenze überschritten wurde.</p> <p>Bitte legen Sie diese Daten offen, damit pharmazeutische Unternehmen sich auf diese Systematik adäquat vorbereiten können.</p>	<p>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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum 01.06.2016 eine kleinere, erstattungsfähige Packungsgröße unter neuer Pharmazentralnummer in den Verkehr gebracht.</p> <p>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.</p> <p>Die Eckpunkte der Entscheidung sind Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	06.05.2019
Stellungnahme zu	Bedaquilin
Stellungnahme von	<i>MSD SHARP & DOHME GMBH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG hält in seiner Dossierbewertung zu Bedaquilin fest:</p> <p>„Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an mit dem Argument, dass keine Unterschiede in der Inanspruchnahme dieser Leistungen zu den in der Leitlinie [6] genannten Basis- und Verlaufsuntersuchungen bestehen.</p> <p>Laut Fachinformation [2] sollte vor Behandlungsbeginn mit Bedaquilin und danach mindestens einmal monatlich ein Elektrokardiogramm (EKG) gemacht werden. Die Serum-Kalium-, -Calcium- und -Magnesiumwerte sollten vor Behandlungsbeginn bestimmt werden. Weiterhin sollten die Leberfunktionsparameter (AST, ALT, alkalische Phosphatase und Bilirubin) vor der Behandlung und monatlich sowie bei Bedarf während der Behandlung kontrolliert werden.“</p> <p>...</p> <p>„Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind unterschätzt, da der pU nicht den Verbrauch laut Fachinformation zugrunde legt und Verwurf unberücksichtigt bleibt. Eigene Berechnungen, unter Berücksichtigung der Verbrauchsangaben in der Fachinformation sowie von Verwurf, ergeben Jahrestherapiekosten in Höhe von 32 735,84 €“ (S.7)</p> <p>Da die in der Fachinformation zu Bedaquilin angegebenen</p>	<p>Der G-BA setzt für Bedaquilin Jahrestherapiekosten von 32.735,84 € an. Zur Herleitung der Jahrestherapiekosten wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Leistungen Teil der Basis- und Verlaufsuntersuchungen sind, bittet MSD zum besseren Verständnis um eine transparente Herleitung, ob der Sichtweise des pU bzgl. der Kosten der zusätzlichen GKV- Leistungen im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten gefolgt wird.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Datum	06.05.2019
Stellungnahme zu	Bedaquilin - 2019-01-15-D-433
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den letzten Jahren stieg der Anteil multiresistenter (MDR) Tuberkulosen (TB) in einigen Ländern an, besonders von MDR-TB betroffen ist die Region Osteuropa (1). Problematisch sind Resistenzen zusätzlich zur Multiresistenz, die die Auswahl einer effektiven Therapie erschweren (2, 3). Weltweit wurde für das Jahr 2017 von der WHO ein Behandlungserfolg von 55% bei MDR-TB dokumentiert. Wenn weitere Resistenzen hinzukommen, verschlechtern sich die erwarteten Therapieergebnisse (4). Etwa dreiviertel der weltweit geschätzten MDR-TB-Fälle wird nicht diagnostiziert und kann somit keiner Behandlung zugeführt werden. Ohne Behandlung bleiben diese Patienten oft ansteckungsfähig und können die MDR-TB weiterverbreiten. Da regional der Anteil der MDR-TB-Fälle an den Neudiagnosen steigt, werden zunehmend bereits resistente TB-Erreger übertragen (5).</p> <p>Zusammenfassend tragen Resistenzen gegen Tuberkulosemedikamente zu einer globalen Krisensituation bei, die Deutschland vor allem durch Migration betrifft. Diese Krisensituation führte zu einem High-Level Meeting der Vereinten Nationen im September 2018, bei dem der politische Wille geformt wurde, der Tuberkuloseepidemie entgegenzutreten und die weitere Ausbreitung von Resistenzen zu verhindern. Auch deutsche Regierungsvertreter nahmen an dem Meeting teil und sicherten Unterstützung zu.</p> <p>In Deutschland ist ein über die letzten Jahre stabiler Anteil von 3% der Neudiagnosen von einer Multiresistenz betroffen. Dies machte 109</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>registrierte Fälle im Jahr 2017 aus (6). Die weitere Entwicklung der MDR-TB-Fallzahlen ist in hohem Maße von den politischen und humanitären Entwicklungen in unseren Nachbarländern abhängig. Der Therapieerfolg für MDR-TB in Deutschland wurde vom Robert Koch-Institut (RKI) mit nur 22% angegeben. Zum Stichtag der Auswertung war jedoch ein hoher Anteil von 42% der MDR-Fälle noch unter Therapie und somit keinem Therapieergebnis zuzuordnen (6). Die Beurteilung des Therapieerfolges bei MDR-TB folgt bei WHO und RKI unterschiedlichen Definitionen (Tabelle 1) und wird generell dadurch erschwert, dass die Definitionen sich an der Sputumkulturkonversion orientieren. Bei einem relevanten Anteil der TB-Patienten kann von Beginn an oder nach erfolgreicher Therapie kein für die Untersuchung verwertbares Sputum produziert werden.</p> <p>Zur Behandlung komplex resistenter MDR-TB-Fälle werden dringend neue Therapieoptionen benötigt, um individuell eine Heilung herbeiführen zu können und um weitere Infektionen zu verhindern. Jede TB ist in Deutschland meldepflichtig und Menschen, die einen relevanten Kontakt zu einem an ansteckender TB Erkrankten hatten, werden durch Mitarbeiter des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) untersucht. Finden sich Hinweise für eine Infektion, dann kann präventiv behandelt werden, um weitere Erkrankungen zu verhindern (7). Diese Umgebungsuntersuchungen verursachen neben individuellem Leid einen erheblichen personellen und finanziellen Aufwand. Hinzu kommt, dass die empfohlenen präventiven Therapien mit Rifampicin und</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden dankend zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Isoniazid bei Kontaktpersonen mit MDR-Tuberkulose nicht verwendet werden können, da diese beiden Medikamente bei einem Indexfall mit MDR-Diagnose resistent sind. Insofern stellen intensive Nachkontrollen oder nicht ausreichend durch Studien gesicherte präventive MDR-Therapien die verbleibenden Optionen dar. Hierdurch kann sich der Aufwand deutlich erhöhen, ohne eine Weiterverbreitung sicher verhindern zu können (8).</p> <p>Mit dem Ziel einer Verbesserung der Behandlung von MDR-Tuberkulosen hat die WHO 2019 neue Empfehlungen veröffentlicht, die den Wirkstoff Bedaquilin in die Medikamentengruppe A aufgewertet (9). Die WHO spricht hier eine starke Empfehlung für die Behandlung aller MDR-TB Patienten mit Bedaquilin aus, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Grundlage dieser Entscheidung waren die Ergebnisse einer Analyse von individuellen Patientendaten (9, 10). Die Analyse von 1391 Patienten zeigte eine Odds-Ratio von 0,3 (0,2-0,5) für das Auftreten eines Therapieversagens oder Rückfalls gegenüber einem Therapieerfolg. Anhand von 1480 Patienten wurde eine Odds-Ratio von 0,2 (0,2-0,3) für das Auftreten von Todesfällen gegen einen Therapieerfolg errechnet. Das absolute Risiko für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs), die der Bedaquilin-Einnahme zugeordnet wurden, lag den Ergebnissen zufolge bei 2,4%. Die WHO Empfehlungen betonen den hohen Stellenwert der Resistenztestung vor Gabe von MDR-TB-Medikamenten. Diese ist nicht in allen Ländern ausreichend implementiert. In Deutschland besteht</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zumind est in Behandlungszentren die Möglichkeit einer Resistenztestung. Dies ist einer der Gründe dafür, dass das die deutschen S2k-Leitlinien empfehlen, die MDR-TB-Therapie in einem Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung dieser seltenen Fälle durchzuführen. Zumindest eine Zweituntersuchung des Erregers sollte im Nationalen Referenzzentrum (NRZ) durchgeführt werden.</p> <p>Zu den neuen WHO-Empfehlungen wurde gemeinsam von den maßgeblich an der Tuberkulosekontrolle beteiligten Institutionen RKI, Forschungszentrum Borstel (FZB) und DZK Stellung genommen (11). Die WHO-Empfehlungen zum Einsatz von Bedaquilin werden durch die Stellungnahme unterstützt. Eine abschließende Bewertung der Anwendbarkeit der WHO-Empfehlungen in Deutschland soll im geplanten Leitlinien update 2020 erfolgen. Die randomisierte Phase 2b Studie C208 zeigte die Wirksamkeit von Bedaquilin. Eine zunehmend breite Basis an Beobachtungsdaten bestätigte die Ergebnisse. Die Beobachtungsdaten ergaben keine weiteren Hinweise für Sicherheitsrisiken durch vermehrte Todesfälle, die in der Bedaquilin-Gruppe der C208 Studie vorkamen. Auch monozentrische Daten aus Deutschland zeigten neben einem guten Sicherheitsprofil eine 100%ige Sputumkulturkonversion nach 6 Monaten bei schwer zu behandelnden MDR-Patienten mit in 80% der Fälle zusätzlichen Resistenzen (12).</p> <p>Zusammenfassend empfiehlt das DZK stellvertretend für die DGP den</p>	<p>Für Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiresistenter pulmonaler</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzen von Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie für MDR-Tuberkulose als erheblich einzustufen, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.</p>	<p>Tuberkulose (<i>multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis</i>; 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie nicht erhoben.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich hinsichtlich der Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. SUE keine</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen.</p> <p>In der Gesamtschau stellen die Unsicherheiten bezüglich der Mortalität den in der Morbidität vorhandenen, bedeutenden Vorteil von Bedaquilin jedoch nicht in Frage.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>G-BA Bewertung:</p> <p>1. Einleitung</p> <p><i>„Eine unzureichend behandelte Tuberkulose kann zu multi- und extensiv-resistenter (MDR- bzw. XDR-) Tuberkulose führen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Aussage ist richtig, ein zunehmender Anteil der MDR-Tuberkulosen wird jedoch schon mit Resistenzen an den Patienten übertragen. Der Anteil der MDR-Direktübertragungen kann nur geschätzt werden und ist je nach Region verschieden. Modellierungen zeigen beispielsweise Anteile von 48% in Bangladesh und 99% in Usbekistan (5). Der verbleibende Anteil wird erworbenen Medikamentenresistenzen zugeschrieben. In vielen Regionen ist die übertragene Resistenz als Hauptursache für MDR-Tuberkulosen zu sehen. Diese Modellierung zeigt, dass der Unterbrechung von Infektionsketten eine besondere Bedeutung zukommt, wenn neue Fälle verhindert werden sollen (5, 13). Neben Barrieremaßnahmen (Isolierung, Mund-Nasenmaske) ist eine wirksame Therapie einer der Grundpfeiler des Infektionsschutzes</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur Verhinderung neuer Fälle (14). Wie oben dargestellt ergibt sich aus der Verhinderung neuer Fälle ein erheblicher Nutzen für die öffentliche Gesundheit.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	
	<p>G-BA Bewertung</p> <p>2.3 Liste der verwendeten Quellen:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Randomisiert kontrollierte Studien mit vergleichenden MDR-Therapie-Regimen unterliegen einigen Besonderheiten. Aufgrund neuer WHO-Therapieempfehlungen 2016 (15) und 2019 (9) ist die Zusammenstellung einer Vergleichstherapie Änderungen unterworfen. Die Zusammenstellung der Sockettherapie (BR = Background Regimen) musste für die C207-208 Studie vor der</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wird für die Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen die finale Analyse der Studie TMC207-C208 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ersten Visite 06/2007 geplant werden. Zu dieser Zeit kamen gemäß WHO-Empfehlungen Medikamente zum Einsatz, die heute nicht mehr empfohlen werden. Das Fluorchinolon Ciprofloxacin und das Aminoglykosid Kanamycin würden beispielsweise heute nicht mehr Teil einer von der WHO empfohlenen Behandlung sein. Die Sockeltherapie der C207-208 Studie zeigte gemessen am weltweiten Therapieerfolg für MDR-TB ein unterdurchschnittliches Therapieergebnis von 33%. Mit einem aktuell von der WHO empfohlenen Regime kann unter Studienbedingungen ein Therapieerfolg von 79% ohne Bedaquilin erreicht werden (16). Dies hat Konsequenzen für die Fallzahlplanung, da der Unterschied zwischen den Therapiearmen und einer effektiveren Sockeltherapie geringer angenommen werden muss. Die empfohlene Therapiedauer liegt weiterhin bei 18 – 20 Monaten. Zudem sollte eine Nachbeobachtung geplant werden, um Rückfälle / Rezidive nach der MDR-Therapie auszuschließen. Für eine Vergleichsstudie einer MDR-Therapie müssen daher 4-5 Jahre geplant werden, in denen sich der WHO-Standard wiederum ändern kann. Retrospektive Beobachtungsstudien können schnellere Ergebnisse liefern, die beispielsweise aufgrund der hohen Fallzahlen in der südafrikanischen Kohorte trotz methodisch bedingter Schwächen valide Ergebnisse liefern. Zu beachten sind auch die methodisch</p>	<p>nicht dargestellt. Auch die Daten der retrospektiven Kohortenstudie werden aufgrund der sehr niedrigen Evidenzstufe sowie aufgrund möglicher Stichprobenverzerrung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hochwertigen aktuellen Auswertungen von individuellen Patientendaten (9, 10). Die Therapieergebnisse von MDR-Patienten außerhalb von Studien sind unzureichend und haben eine Mortalität von 15% (1). Die Ergebnisse verschlechtern sich bei zusätzlichen Resistenzen (4). Die aktuell unzureichenden Therapieoptionen rechtfertigen die Einbeziehung von methodisch weniger hochwertigen Studien in die Bewertung, zumindest so lange bis die hochwertigere Evidenz der aktuell laufenden Phase 3 Studien mit Bedaquilin verfügbar sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Daten der Studien C209 und C3001, der retrospektiven südafrikanischen Kohortenstudie und die Auswertung individueller Patientendaten der WHO (9) sollten in die Bewertung einbezogen werden.</p>	
	<p>G-BA Bewertung</p> <p>2.4. Studiencharakteristika</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aufgrund der Studie C208 ist die Anwendung von Bedaquilin nur für erwachsene Patienten ab 18 Jahren und bei pulmonaler Tuberkulose zugelassen. In die Analyse von Patientendaten der</p>	<p>Diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>WHO gingen insgesamt 181 Patienten unter 15 Jahre ein. Die WHO empfiehlt den Einsatz von Bedaquilin ab einem Patientenalter von 6 Jahren (9). Die Anwendung der neuen WHO-Empfehlungen zum Einsatz von Bedaquilin wird ebenso für Patienten mit extrapulmonaler TB und für Patienten mit HIV-Koinfektion unter Beachtung potentieller Interaktion empfohlen (9).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der schlechten Heilungsaussichten sollte eine Indikationsausweitung von Bedaquilin auf Kinder ab 6 Jahre, auf extrapulmonale TB und auf HIV Koinfektion nach Ausschluss von Kontraindikationen und Interaktionen geprüft werden. Hierzu sind weitere Daten des Herstellers notwendig.</p>	
	<p>G-BA Bewertung</p> <p>2.5.2. Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte</p> <p>Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (primärer Endpunkt) <i>„Zur Validierung dieses Endpunkts führte der pU keine Daten aus Studien und Publikationen an. ... Allerdings hat der pU weder Daten zur Lebensqualität, welche durch eine fortdauernde Isolierung beeinflusst werden könnte, oder Hospitalisierung erhoben, sodass</i></p>	<p><i>Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie C208 war die „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>der Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf nur als mögliches Surrogat für diese Endpunkte angesehen werden kann und daraus keine direkte Patientenrelevanz abgeleitet werden kann. Zudem legt der pU nicht dar, dass mit 2 konsekutiven Sputumproben ein belastbares Kriterium für einen langfristigen und anhaltenden Therapieeffekt vorliegt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Zeit bis zur Sputumkulturkonversion und insbesondere die Sputumkulturkonversion nach 6 Monaten MDR-Therapie wurde als prognostischer Marker für das spätere Therapieergebnis validiert (17-19). Wie in den allgemeinen Anmerkungen ausgeführt, ist es oft schwierig in der letzten Phase der Therapie ein repräsentatives Sputum zur Bewertung des Therapieerfolges nach WHO-Kriterien zu erhalten (19). Um einen Therapieerfolg einfach belegen zu können, wurden daher die WHO-Kriterien im Jahr 2013 vereinfacht (20). Das Überleben ohne Rezidiv – definiert als nachhaltige Kulturkonversion 1 Jahr nach Beendigung der Therapie – geht über die WHO-Definition der Heilung hinaus und spiegelt die Behandlungsrealität wieder, in der eine zumindest 1 Jahr nach TB-</p>	<p>Kontrollarm mit 345 Tagen (HR [95%-KI]: 2,01 [1,29; 3,14]; p = 0,002).</p> <p>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-Leitlinie⁷ zur Behandlung der medikamentensensitiven Tuberkulose werden vor Aufhebung der Isolierung drei negative mikroskopische Sputumproben empfohlen.</p> <p>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</p>

⁷ Deutsche S2k-Leitlinie der DGZ und DGP von 2017: Tuberkulose im Erwachsenenalter

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieende Nachkontrollen erfolgen müssen (8). Nach 1 Jahr werden Rezidive weniger Wahrscheinlich und es kann von einer nachhaltigen Patienten-relevanten Heilung ausgegangen werden. Die Sputumkulturkonversion nach 6 Monaten zeigte auch in der Anwendung auf die Ergebnisse der Studie C207-208 eine gute Übereinstimmung mit den Therapieergebnissen nach 120 Wochen (21, 22). Hier konnten 66 Patienten des Bedaquilin-Arms und 66 Patienten des Placebo-Arms ausgewertet werden, „loss to follow-up“ wurde in dieser nachträglichen Auswertung für jeweils 10 (15%) und 15 (23%) der Fälle dokumentiert. Der aktuelle WHO-Report zeigt einen Anteil von 14% „loss to follow-up“ in der weltweiten MDR-Kohorte, dieser Anteil kann regional bis auf 26% steigen (Amerikanische WHO-Region). Da davon ausgegangen werden kann, dass ein hoher Anteil von Patienten die langwierige, nebenwirkungsreiche Therapie abbricht und einige Patienten am Ende der Therapie kein repräsentatives Sputum mehr produzieren können, wird die Sputumkulturkonversion nach 6 Monaten in MDR-Therapiestudien als prognostischer Surrogatmarker für die Heilung ohne Rezidiv verwendet.</p> <p>Dass die Dauer der Ansteckungsfähigkeit und damit die Dauer der Isolierung Auswirkungen auf die Lebensqualität hat, kann nicht in Zweifel gezogen werden (23). Zudem hat die Dauer der</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ansteckungsfähigkeit erhebliche Auswirkungen auf das Risiko einer Weiterverbreitung und damit auf die öffentliche Gesundheit wie bereits dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Zeit bis zur Sputumkulturkonversion und insbesondere die Sputumkulturkonversion nach 6 Monaten sollten als patientenrelevante Endpunkte mit Vorhersagewert für einen langfristigen und anhaltenden Therapieeffekt bewertet werden.</p>	
	<p>G-BA Bewertung</p> <p>3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen</p> <p>3.3 Wirksamkeit – Morbidität</p> <p><i>„Der hohe Anteil fehlender Werte zu Woche 120 in beiden Behandlungsarmen kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen (Studienabbruch: Kontrollgruppe 38,3 %; Interventionsgruppe 36,7 %). Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist hoch.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Wie zu Punkt 3.4. Lebensqualität angemerkt, geht die MDR-TB-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie C208 nicht erhoben.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie in der Regel mit Einschränkungen der Lebensqualität einher. Die Therapiedauer ist mit ca. 20 Monaten für eine Infektionserkrankung vergleichsweise lang und nebenwirkungsreich. Daher ist der Anteil der Patienten, die eine MDR-Therapie abbrechen, in vielen Kohorten hoch. Wie bereits ausgeführt, zeigt der aktuelle WHO-Report einen Anteil von 14% „loss to follow-up“ in der weltweiten MDR-Kohorte, dieser Anteil kann regional bis auf 26% steigen (Amerikanische WHO-Region). Hinzu kommen 7% Patienten, für die laut WHO Report keine Informationen zum Therapierfolg verfügbar waren (1). Im Jahr 2012 waren beispielsweise 28% der MDR-TB Patienten laut WHO „loss to follow-up“ oder ohne Therapieergebnis. Ein hoher Anteil von MDR-Therapieabbruchern spiegelt also die Realität wieder. Dennoch erscheint der Anteil von Therapieabbruch unter Studienbedingungen vergleichsweise hoch und ein Verzerrungspotential ist daher vorhanden.</p>	
	<p>G-BA Bewertung 3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen 3.4 Lebensqualität Anmerkung:</p>	<p>Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie C208 nicht erhoben.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Lebensqualität ist auch für MDR-TB-Patienten relevant, da Einschränkungen die Therapietreue gefährden können. Psychosoziale Unterstützung muss Bestandteil des Behandlungskonzeptes sein (8, 24). Es handelt sich bei der MDR-TB allerdings um eine Erkrankung mit schlechten Heilungschancen. Für die Behandlung sind nur wenige Medikamente zugelassen und diese führen häufig zu Nebenwirkungen, welche Auswirkungen auf die Lebensqualität haben können (13, 25, 26). Die Prävention und das aktive Management von Nebenwirkungen können die Lebensqualität und auch die Heilungschancen verbessern (26). Im Vordergrund steht aber die Heilung des Patienten, bei der aufgrund der limitierten Therapieoptionen oft eine vorübergehende Einschränkung der Lebensqualität in Kauf genommen werden muss. In der bewerteten Studie C208 traten schwere unerwünschte Ereignisse schon in der Sockeltherapie bei 35% der Patienten auf. Als Studienendpunkt für eine MDR-TB Therapiestudie ist die Lebensqualität daher in dieser Situation weniger geeignet als beispielsweise für die Behandlung einer chronischen Erkrankung mit besserer Prognose.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>G-BA Bewertung</p> <p>3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen</p> <p>3.5 Sicherheit</p> <p>Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit</p> <p><i>„Basierend auf den vorliegenden Daten bestehen allgemeine Unsicherheiten zur Sicherheit von Bedaquilin aufgrund des Ungleichgewichts hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle im Bedaquilinarm im Vergleich zum Placeboarm. Das Ungleichgewicht der Todesfälle ist ungeklärt. Weitere Daten zum Sicherheitsprofil von Bedaquilin werden im Rahmen einer noch laufenden STREAM-Studie erhoben.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Bedaquilin-Gruppe traten 10 Todesfälle (12,7%) gegen über 3 Todesfällen (3,7%) in der Placebo-Gruppe auf. Der Unterschied war nicht signifikant. Wie das pharmazeutische Unternehmen im Dossier Modul 1 anführt, könne auf Grundlage der Studie C208 keine abschließende Beurteilung der Mortalität vorgenommen werden. Die in anderen Studien gewonnene Evidenz spräche nicht für eine erhöhte Mortalität durch Bedaquilin. Die Mortalität in der weltweiten MDR-TB Kohorte wurde von der</p>	<p>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.</p> <p><i>UE, schwere UE, SUE, Abbruch wegen UE/Tod</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>WHO 2018 mit 15% dokumentiert (1). Somit lag die Mortalität in der Placebogruppe deutlich unter dem erwarteten durchschnittlichen Wert. Die Mortalität in der Bedaquilingruppe lag im erwarteten Bereich. In weiteren Beobachtungsstudien und Analysen individueller Patientendaten (9, 10, 12, 27) zeigte keine gegenüber dem Erwartungswert erhöhte Mortalität. Die retrospektiven Daten des <i>South African rifampicin-resistant tuberculosis</i> Fallregisters konnten einen signifikanten Vorteil bezüglich der Mortalität nach Behandlung mit Bedaquilin bei MDR- und MDR-Fällen mit zusätzlichen Resistenzen nachweisen (28).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Ungleichgewicht hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle in der Studie C208 bleibt ungeklärt. Weitere Daten der laufenden Phase 3 Studien werden erwartet. Aufgrund der großen Anzahl von Beobachtungsdaten zur Sicherheit kann derzeit nicht von einer erhöhten Mortalität verursacht durch Bedaquilin ausgegangen werden.</p>	<p>40,7 %), Arthralgie (36,7 % versus 22,9 %) und Tinnitus (3,8 % versus 13,6 %).</p> <p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>werden im Rahmen der laufenden Phase-III-Studie STREAM erwartet; die Ergebnisse der Studie müssen u.a. auch der Zulassungsbehörde vorgelegt werden.</p> <p>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.</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie nicht erhoben.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich hinsichtlich der Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen.</p> <p>In der Gesamtschau stellen die Unsicherheiten bezüglich der Mortalität den in der Morbidität vorhandenen, bedeutenden Vorteil von Bedaquilin jedoch nicht in Frage.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p><i>„Hiermit sind Patientinnen und Patienten mit MDR-TB, bei denen ein wirksames Behandlungsregime ohne Beteiligung von Bedaquilin zusammengestellt werden kann, nicht Teil der Zielpopulation.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bedaquilin ist als Orphan-drug zugelassen, um eine geeignete Kombinationstherapie für die Behandlung der MDR-TB bei erwachsenen Patienten zu vervollständigen, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann (G-BA). Die WHO empfiehlt den weltweiten Einsatz von Bedaquilin für alle Patienten mit MDR-TB (9). Somit stehen Zulassung und WHO-Empfehlungen in Konflikt miteinander.</p> <p>In der gemeinsamen Stellungnahme von RKI, FZB und DZK wird die Anwendung von Bedaquilin gemäß den neuen WHO-Empfehlungen unterstützt (11). Es wird dazu angemerkt, dass Amikacin zur Zusammenstellung eines MDR-Regimes verwendet werden kann, sofern der Erreger in vitro empfindlich getestet wurde und die Möglichkeit besteht, das Auftreten von Nebenwirkungen</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>engmaschig zu kontrollieren. Die Herabstufung des Amikacin aus der WHO Gruppe B von 2016 (15) in die WHO Gruppe C (2019) (9) erfolgte vor allem wegen des ungünstigen Nebenwirkungsprofils. Die Voraussetzungen für eine engmaschige Überwachung sind in deutschen Behandlungszentren in der Regel vorhanden. Vermutlich wird Amikacin unter den Bedingungen in Deutschland daher in einigen Zentren weiter zum Einsatz kommen und in einigen Fällen die Zusammensetzung einer wirksamen Therapie auch ohne Bedaquilin ermöglichen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Dieser Umstand könnte die Größe der Zielpopulation in nicht vorhersehbarem Ausmaß verändern.</p>	
	<p>IQWiG Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V</p> <p>Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p><i>„In Berechnungsschritt 2 gibt der pU einen Anteil von 15,6 % Kinder und Jugendliche an allen MDR-TB Fällen an. Diese Angabe beruht auf einer zusätzlichen Information des RKI an den pU, die im Dossier nicht als Quelle einsehbar ist, und lässt sich daher anhand der vom pU mitgelieferten Quellen nicht vollständig nachvollziehen.“</i></p> <p><i>„In Berechnungsschritt 3 trifft der pU die Annahme, dass sich der</i></p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers zur Herleitung der Patientenzahlen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Anteil der Fälle mit pulmonaler Tuberkulose an allen Fällen mit Tuberkulose auf Patientinnen und Patienten mit MDR-TB übertragen lässt. Das Ausmaß der Unsicherheit, das aus diesem Vorgehen resultiert, kann ebenfalls anhand der Angaben in Modul 3 des Dossiers nicht beurteilt werden.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Wie in unserer Stellungnahme unter Punkt 2.4 der G-BA Nutzenbewertung ausgedrückt, sollte der Einsatz von Bedaquilin aufgrund der schlechten Heilungsaussichten auch bei Kindern ab 6 Jahren, bei extrapulmonaler TB und bei HIV Koinfektion geprüft werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Bewertung der Anwendbarkeit der WHO-Empfehlungen in Deutschland soll im geplanten Leitlinien update 2020 erfolgen. Sollte hier eine Empfehlung für den erweiterten Einsatz von Bedaquilin erfolgen, müssten Umfang und Entwicklung der Zielpopulation korrigiert werden.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V</p> <p>Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten</p> <p><i>„Der pU geht bei einer konstanten durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate von 9,29% von einem konstanten Anstieg der Fallzahlen für MDR-TB in den nächsten 5 Jahren aus. Die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate berechnet der pU basierend auf den Angaben zur Inzidenz von Patientinnen und Patienten mit MDR-TB in den Jahren 2008 bis 2017 [3].“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die jährliche Wachstumsrate basiert auf der Annahme eines linearen Wachstums. Die Anzahl der TB Fällen in Deutschland ist jedoch in erheblichem Maße von den weltweiten politischen Entwicklungen und von Migrationsbewegungen abhängig, da etwa Dreiviertel alle neu diagnostizierten TB-Patienten nicht in Deutschland geboren wurden. Während des vorwiegend migrationsbedingten Anstiegs der deutschen TB-Fallzahlen in den Jahren 2014 und 2015 handelte es sich bei der überwiegenden Anzahl der Herkunftsländer nicht um Hochprävalenzländer für MDR-TB (6). Dies ist ein Grund dafür, dass der Anteil der MDR-TB-</p>	<p>Auch diese Ausführungen des Stellungnehmers zur Herleitung der Patientenzahlen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) / Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neudiagnosen seit 2014 nicht gestiegen ist. Die zukünftigen politischen Entwicklungen sind jedoch nicht vorhersehbar und könnten sich auch auf die MDR-TB-Fallzahlen auswirken.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zukünftige MDR-TB-Fallzahl ist von den internationalen politischen Entwicklungen beeinflusst und daher nicht sicher vorhersehbar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2018. In; 2018.
2. Gunther G, van Leth F, Altet N, Dedicoat M, Duarte R, Gualano G, Kunst H, et al. Beyond multidrug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:1524-1527.
3. Lange C, Abubakar I, Alffenaar J-WC, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho ACC, Chang K-C, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *The European Respiratory Journal* 2014;44:23-63.
4. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, Hollm-Delgado MG, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J* 2013;42:156-168.
5. Kendall EA, Fofana MO, Dowdy DW. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:963-972.
6. RKI - Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2017. In: Robert Koch-Institut; 2018.
7. Diel R, Loytved G, Nienhaus A, Castell S, Detjen A, Geerdes-Fenge H, Haas W, et al. [New recommendations for contact tracing in tuberculosis. German Central Committee against Tuberculosis]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2011;65:359-378.
8. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, Diel R, Feiterna-Sperling C, Haas W, Hartmann P, et al. [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* 2017;71:325-397.
9. WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. In. Geneva World Health Organisation 2019.
10. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JC, Anderson LF, Baghaei P, Bang D, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2018;392:821-834.
11. Maurer B, Diel, Häcker, Lange, Niemann, Otto-Knapp, Schönfeld. Gemeinsame Stellungnahme zur neuen Empfehlung der WHO zur Behandlung der multiresistenten und Rifampicin-resistenten Tuberkulose. *Pneumologie* 2019;in press:1-4.

12. Olaru ID, Heyckendorf J, Andres S, Kalsdorf B, Lange C. Bedaquiline-based treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2017;49.
13. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, Furin J, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med* 2017.
14. Ziegler R, Just H-M, Castell S, Diel R, Gastmeier P, Haas W, Hauer B, et al. Infektionsprävention bei Tuberkulose - Empfehlungen des DZK. *Pneumologie* 2012;66:269-282.
15. WHO. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis - update 2016. In; 2016.
16. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D, van Deun A, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2019;380:1201-1213.
17. Kurbatova EV, Cegielski JP, Lienhardt C, Akksilp R, Bayona J, Becerra MC, Caoili J, et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies. *Lancet Respir Med* 2015;3:201-209.
18. Velayutham B, Nair D, Kannan T, Padmapriyadarsini C, Sachdeva KS, Bency J, Klinton JS, et al. Factors associated with sputum culture conversion in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20:1671-1676.
19. Gunther G, Lange C, Alexandru S, Altet N, Avsar K, Bang D, Barbuta R, et al. Treatment Outcomes in Multidrug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2016;375:1103-1105.
20. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014). In. Geneva: World Health Organisation; 2014.
21. Diacon AH, Van Baelen B, Theeuwes M. More on Treatment Outcomes in Multidrug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2016;375:2609-2610.
22. Meyvisch P, Kambili C, Andries K, Lounis N, Theeuwes M, Dannemann B, Vandebosch A, et al. Evaluation of six months sputum culture conversion as a surrogate endpoint in a multidrug resistant-tuberculosis trial. *PLoS One* 2018;13:e0200539.
23. Thomas BE, Shanmugam P, Malaisamy M, Ovung S, Suresh C, Subbaraman R, Adinarayanan S, et al. Psycho-Socio-Economic Issues Challenging Multidrug Resistant Tuberculosis Patients: A Systematic Review. *PLoS One* 2016;11:e0147397.
24. Othmer JT, Schonfeld N, Hacker B, Otto-Knapp R, Bauer TT. [Migration and Tuberculosis]. *Pneumologie* 2018;72:644-659.

25. Shean K, Streicher E, Pieterse E, Symons G, van Zyl Smit R, Theron G, Lehloenyana R, et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *PLoS One* 2013;8:e63057.
26. WHO. Framework for implementation Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). In. Geneva: World Health Organisation 2015.
27. Guglielmetti L, Le Du D, Jachym M, Henry B, Martin D, Caumes E, Veziris N, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis* 2015;60:188-194.
28. Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, Meintjes G, Master I, Ismail N, Hughes J, et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018;6:699-706.

5.5 Stellungnahme Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Datum	06.05.2019
Stellungnahme zu	Sirturo® Bedaquilin (Überschreitung der 1 Mio. € Umsatzgrenze)
Stellungnahme von	Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä) Für den Vorstand: Dr. med. Stefan Christensen Nürnberger Str. 16 10789 Berlin Fon: 030 – 398 01 93 - 0 Fax: 030 – 398 01 93 - 20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die multi- und extensiv-resistente (MDR- bzw. XDR-) Tuberkulose ist eine schwer zu behandelnde langwierige Infektionskrankheit mit sehr limitierten Therapieoption. Die Erkrankung ist erfreulicherweise in Deutschland selten und aufgrund der zur Verfügung stehenden Ressourcen in der Regel heilbar. Eine Behandlung ohne den Einsatz von Bedaquilin ist kaum noch vorstellbar.</p> <p>Wir schließen uns der Dossierbewertung des Gemeinsames Bundesausschusses (G-BA) und der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vollumfänglich an.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.6 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	06.05.2019
Stellungnahme zu	Bedaquilin (Sirturo®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.04.2019 eine von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für Bedaquilin (Sirturo®), ein Orphan Drug von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Bedaquilin wird bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose 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. Es handelt sich um das erste Nutzenbewertungsverfahren aufgrund der Überschreitung der 1 Mio. EUR Umsatzgrenze nach einer Freistellung.</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die G-BA-Geschäftsstelle einen positiven Effekt bei Endpunkt „Heilung zu Woche 120“. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen erheblichen Zusatznutzen. Dies steht im Einklang mit der Vorgabe nach §5 Abs. 7 AM-NutzenV, wonach ein erheblicher Zusatznutzen insbesondere dann vorliegt vor, wenn eine Heilung der</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkrankung erreicht wird.	
<p>Resistenzsituation ist in der Nutzenbewertung von Bedaquilin gemäß der gesetzlichen Vorgabe zu berücksichtigen</p> <p>Bedaquilin wird zur Behandlung der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. Damit handelt es sich um ein Antibiotikum, welches in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt.</p> <p>Gemäß der Vorgabe nach §5 Abs. 5 Satz 2 AM-NutzenV soll bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Dies ist jedoch der vorliegenden Bewertung nicht entnehmen, was im Widerspruch zur gesetzlichen Vorgabe steht.</p> <p>Die Resistenzsituation ist folglich in der Nutzenbewertung von Bedaquilin gemäß der gesetzlichen Vorgabe zu berücksichtigen.</p>	<p>Für Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (<i>multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis</i>; 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie nicht erhoben.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich hinsichtlich der Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen.</p> <p>In der Gesamtschau stellen die Unsicherheiten bezüglich der Mortalität den in der Morbidität vorhandenen, bedeutenden Vorteil von Bedaquilin jedoch nicht in Frage.</p> <p>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.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme PD Dr. med Pia Hartmann; Sprecherin der Sektion „Mykobakterien“ Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Datum	06.Mai.2019
Stellungnahme zu	Bedaquilin/Sirturo
Stellungnahme von	PD Dr. med Pia Hartmann; Sprecherin der Sektion „Mykobakterien“ Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MDR Tuberkulosen werden weltweit in allen bisher untersuchten Regionen beobachtet und in den letzten Jahren stieg der Anteil multiresistenter (MDR) Tuberkulosen (TB) regional an, besonders von MDR-TB betroffen ist die Region Osteuropa [1]. Für 2017 wurde von der WHO ein Behandlungserfolg (global) von 55% bei MDR-TB dokumentiert. Bereits jetzt erschweren zusätzliche Resistenzen die Auswahl einer effektiven Therapie [2, 3]. Ca. 75% der weltweit geschätzten MDR-TB-Fälle wird nicht erst diagnostiziert. Ohne Behandlung bleiben diese Patienten i.d.R. ansteckungsfähig. Der stetig steigende Anteil der MDR-TB-Fälle an den Neudiagnosen zeigt, dass, zunehmend primär resistente TB-Erreger übertragen werden [4].</p> <p>Die Aspekte dieser globalen Krisensituation betreffen Deutschland vor allem durch Zuwanderung aus Osteuropa, aber auch aus anderen Hochprävalenzregionen.</p> <p>In Deutschland ist ein über die letzten Jahre stabiler Anteil von 3% der Neudiagnosen von einer Multiresistenz betroffen. Dies machte 109 registrierte Fälle im Jahr 2017 aus [5]. Die weitere Entwicklung der MDR-TB-Fallzahlen ist maßgeblich von den politischen und</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>humanitären Entwicklungen in unseren Nachbarländern abhängig. Der Therapieerfolg für MDR-TB in Deutschland ist schlecht (RKI: 2017 nur 22% der Fälle). Die Definitionen für die Beurteilung des Therapieerfolges bei MDR-TB sind bei WHO und RKI nicht einheitlich. Beide orientieren sich aber an dem nicht sehr zuverlässigen Parameter der Sputumkulturkonversion. Bei einem relevanten Anteil der TB-Patienten kann von Beginn an oder nach erfolgreicher Therapie gar kein Sputum produziert werden, so dass die Beurteilung des Therapieerfolges schwierig ist.</p> <p>Zur Behandlung komplex resistenter MDR-TB-Fälle werden dringend neue Therapieoptionen benötigt, um individuell eine Heilung herbeiführen zu können und um weitere Infektionen zu verhindern.</p> <p>Die WHO hat mit dem Ziel einer Verbesserung der Behandlung von MDR-Tuberkulosen 2019 neue Empfehlungen veröffentlicht, die den Wirkstoff Bedaquilin in die Medikamentengruppe A aufgewerten [6]. Die WHO spricht hier eine starke Empfehlung für die Behandlung eines jeden MDR-TB Patienten mit Bedaquilin aus sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Grundlage dieser Empfehlungen waren die Ergebnisse einer Analyse von individuellen Patientendaten [6, 7].</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Analyse von 1391 Patienten zeigte eine Odds-Ratio von 0,3 (0,2-0,5) für das Auftreten eines Therapieversagens oder Rückfalls gegenüber einem Therapieerfolg. Anhand von 1480 Patienten wurde eine Odds-Ratio von 0,2 (0,2-0,3) für das Auftreten von Todesfällen gegen einen Therapieerfolg errechnet. Das absolute Risiko für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs), die der Bedaquilin-Einnahme zugeordnet wurden, lag bei 2,4%.</p> <p>Das RKI, das Forschungszentrum Borstel (FZB) und das DZK haben zu den neuen WHO Empfehlungen eine gemeinsame Stellungnahme verfasst (in press), die der DGI im Vorfeld der Veröffentlichung zur Verfügung gestellt wurde [8]. Die WHO-Empfehlungen zum Einsatz von Bedaquilin werden durch diese Stellungnahme unterstützt. Eine Bewertung der Anwendbarkeit der WHO-Empfehlungen in Deutschland soll im geplanten Leitlinien update 2020 erfolgen.</p> <p>Die randomisierte Phase 2b Studie C208 zeigte die Wirksamkeit von Bedaquilin. Eine zunehmend breite Basis an Beobachtungsdaten bestätigte die Ergebnisse. Die Beobachtungsdaten ergaben keine weiteren Hinweise für Sicherheitsrisiken durch vermehrte Todesfälle, die in der Bedaquilingruppe der C208 Studie vorkamen. Auch</p>	<p>Für Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie zur</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>monozentrische Daten aus Deutschland zeigten neben einem guten Sicherheitsprofil eine 100%-ige Sputumkulturkonversion nach 6 Monaten bei schwer zu behandelnden MDR-Patienten mit 80% zusätzlichen Resistenzen [9].</p> <p>Die DGI empfiehlt, den Nutzen von Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie für MDR-Tuberkulose als erheblich einzustufen, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. Zudem erwartet die DGI, dass eine der WHO Empfehlung analoge Aufwertung von Bedaquilin in das Update der deutschen Leitlinie findet, was eine Nutzeneinstufung als „erheblich“ einmal mehr rechtfertigen würde.</p>	<p>Behandlung erwachsener Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (<i>multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis</i>; 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie nicht erhoben.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich hinsichtlich der Gesamtraten</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen.</p> <p>In der Gesamtschau stellen die Unsicherheiten bezüglich der Mortalität den in der Morbidität vorhandenen, bedeutenden Vorteil von Bedaquilin jedoch nicht in Frage.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7,12	<p>1 Einleitung</p> <p><i>„Eine unzureichend behandelte Tuberkulose kann zu multi- und extensiv-resistenter (MDR- bzw. XDR-) Tuberkulose führen.“</i></p> <p>Anmerkung: Diese Aussage ist richtig, allerdings werden zunehmend „primär“ resistente Tuberkulosen beobachtet. Unter „primär“ resistenten Tuberkulosen versteht man solche Fälle, bei denen bei der Erstdiagnose einer TB die kulturellen Isolate der ersten Proben, die von Therapie-naiven Patienten gewonnen wurden, bereits Resistenzen aufweisen. Diese Personen haben sich also bei einer anderen Person mit resistenten Tuberkulosebakterien angesteckt. Diese MDR-Direktübertragungen kommen regional mit unterschiedlicher Häufigkeit vor. Schätzwerte die u.a. basierend auf epidemiologischen Daten und molekularbiologischen Untersuchungen („finger print „Analysen) erhoben werden, weisen auf 48% Direktübertragungen von MDR TB in Bangladesh und 99% in Usbekistan hin [4]. Die verbleibenden MDR-TB Fälle werden unzureichender Therapie zugeschrieben. Damit ist regional der Hauptanteil der MDR Fälle Direktübertragungen zuzuschreiben. Diese Entwicklung unterstreicht die Wichtigkeit einer suffizienten MDR-TB Therapie</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung der Stellungnahme der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) /Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) auf S.99 ff. verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur Unterbrechung der Infektionskette. Auch sollte an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass bereits die Standardtherapie der TB vier verschiedener Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen bedarf.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Standardtherapie der TB ist eine Kombinationstherapie aus 4 verschiedenen Präparaten, die über einen Zeitraum von mindestens 2 Monaten gefolgt von einer Kombinationstherapie mit zwei Präparaten für mindestens vier Monate verabreicht werden muss. Resistenzen gegen die Präparate der Standardtherapie werden in allen bisher untersuchten Regionen beobachtet und nehmen stetig zu. Dabei unterscheidet man zwischen sekundären Resistenzen, die sich unter einer unzureichenden TB-Therapie entwickeln und primären Resistenzen. Im letzteren Fall steckt sich eine Person bei einer anderen Person mit einer MDR-TB an.</p>	
7,16	<p>Bei Multiresistenz sind mindestens die wichtigsten 2 Standardmedikamente Isoniazid und Rifampicin unwirksam</p> <p>Anmerkung: Dies entspricht nicht der neuen WHO Definition (9)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Während Multiresistenz (MDR) vormals als Resistenz von TB gegen mindestens die wichtigsten 2</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Standardmedikamente Isoniazid und Rifampicin definiert wurde, setzt die neue WHO-Leitlinie eine isolierte Rifampicin-Resistenz (RR) der MDR mit allen therapeutischen Konsequenzen gleich.	
8,8	<p>2.1 Fragestellung <i>„Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie ist indiziert für die Behandlung der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)] bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.“</i></p> <p>Anmerkung: Lt. neuer WHO Leitlinie (9) ist Bedaquilin, falls empfindlich getestet eine unverzichtbare Firstline-Substanz zur Behandlung der MDR-TB.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bedaquilin ist , falls empfindlich getestet, eine Firstline-Substanz zur Behandlung der MDR-TB</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung der Stellungnahme der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) /Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) auf S.99 ff. verwiesen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8	<p>2.3 Liste der verwendeten Quellen</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>MDR-TB Regime in randomisiert kontrollierten Studien zu vergleichen war und ist schwierig, weil sich die von der WHO empfohlenen Sockelregime, basierend auf welchen zusätzliche Kombinationspartner hinsichtlich ihrer Wirksamkeit geprüft werden sollen, bereits während der Laufzeit einer Studie von ca. 4-6 Jahren (inkl. Nachbeobachtungszeit) basierend auf Erkenntnissen, die auch aus nicht randomisierten Studien gewonnen werden, ändern. Bei der 2007 geplanten C207/C208 Studie wurden gemäß WHO-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung der Stellungnahme der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) /Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) auf S.99 ff. verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Empfehlungen Medikamente in die Background Regime einbezogen, die heute nicht mehr empfohlen werden (z.B.. Ciprofloxacin und Kanamycin). Eine aktuelle Studie mit einem von der WHO empfohlenen (Sockel)-Regime zeigt, dass ein Therapieerfolg von 79% ohne Bedaquilin erreicht werden kann [10]. Entsprechend bedarf es hoher Fallzahlen bei einer entsprechend langen Beobachtungszeit, um eine ausreichende Trennschärfe für Endpunkte wie Überlegenheit zu gewährleisten. Beobachtungsstudien sind in ihrer Laufzeit oft kürzer angelegt, dennoch zeigen sie bei einer entsprechend hohen Fallzahl (wie z.B. in der südafrikanischen Kohorte) verwertbare Ergebnisse. Aktuelle Metaanalysen von individuellen Patientendaten haben maßgeblich Eingang in die neuen WHO Empfehlungen gefunden [6, 7]. Ein Ausschluss nicht randomisierter Studien in der Bewertung von Behandlungsoptionen für MDR-TB scheint angesichts der Schwierigkeiten große randomisierte Studien für MDR-TB durchzuführen kaum gerechtfertigt, solange man ihre Ergebnisse</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf dem Hintergrund der Limitationen der Studien betrachtet.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>Die Daten der Studien C209 und C3001, der retrospektiven südafrikanischen Kohortenstudie und die Metaanalyse individueller Patientendaten der WHO [6] sollten in die Bewertung einbezogen werden.</p>	
Seite 9	<p>2.4 Studiencharakteristika</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aufgrund der in den Einschlusskriterien der C208 definierten Altersgrenzen ist Bedaquilin für die Behandlung der pulmonalen Tuberkulose für erwachsene Patienten ab 18 Jahren zugelassen. Die WHO empfiehlt den Einsatz von Bedaquilin für Patienten ab einem Alter von 6 Jahren [6]. Ferner sehen die neuen WHO-Empfehlungen zum Einsatz von Bedaquilin das Präparat für Patienten mit extrapulmonaler TB und für Patienten mit HIV-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung der Stellungnahme der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) /Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) auf S.99 ff. verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Koinfektion vor [6].</p> <p>In die Analyse von Patientendaten der WHO gingen insgesamt 181 Patienten unter 15 Jahre ein [6].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der schlechten Heilungsaussichten für die MDR Tuberkulose und die erfolgversprechenden Daten der WHO Kohorte bezüglich der Patienten unter 15 Jahren, sollte eine Indikationsausweitung von Bedaquilin auf Kindern ab 6 Jahren, auf extrapulmonale TB und auf HIV Koinfektion nach Ausschluss von Kontraindikationen und Interaktionen geprüft werden. Hierzu sind weitere Daten des Herstellers notwendig.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1 8	<p>2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte</p> <p>Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (primärer Endpunkt)</p> <p><i>„Zur Validierung dieses Endpunkts führte der pU keine Daten aus Studien und Publikationen an. ... Allerdings hat der pU weder Daten zur Lebensqualität, welche durch eine fortdauernde Isolierung beeinflusst werden könnte, oder Hospitalisierung erhoben, sodass der Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf nur als mögliches Surrogat für diese Endpunkte angesehen werden kann und daraus keine direkte Patientenrelevanz abgeleitet werden kann. Zudem legt der pU nicht dar, dass mit 2 konsekutiven Sputumproben ein belastbares Kriterium für einen langfristigen und anhaltenden Therapieeffekt vorliegt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung der Stellungnahme der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) /Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) auf S.99 ff. verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Zeit bis zur Sputumkulturkonversion und insbesondere die Sputumkulturkonversion nach 6 Monaten MDR-Therapie wurde als prognostischer Marker für das spätere Therapieergebnis validiert [11-13]. Wie in den allgemeinen Anmerkungen ausgeführt, ist es oft schwierig in der letzten Phase der Therapie ein repräsentatives Sputum zur Bewertung des Therapieerfolges nach WHO-Kriterien zu erhalten [13]. Um einen Therapieerfolg einfach belegen zu können, wurden daher die WHO-Kriterien im Jahr 2013 vereinfacht [14]. Das Überleben ohne Rezidiv – definiert als nachhaltige Kulturkonversion 1 Jahr nach Beendigung der Therapie – geht über die WHO-Definition der Heilung hinaus und spiegelt die Behandlungsrealität wieder, in der eine zumindest 1 Jahr nach TB-Therapieende Nachkontrollen erfolgen müssen [15]. 1 Jahr nach Therapieende kann von einer nachhaltigen Patienten-relevanten Heilung ausgegangen werden, Rezidive werden zunehmend unwahrscheinlicher. Die Sputumkulturkonversion nach 6 Monaten</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigte auch in der Anwendung auf die Ergebnisse der Studie C207-208 eine gute Übereinstimmung mit den Therapieergebnissen nach 120 Wochen [16, 17]. Hier konnten 66 Patienten des Bedaquilin-Arms und 66 Patienten des Placebo-Arms ausgewertet werden, „loss to follow-up“ wurde in dieser Auswertung für jeweils 10 (15%) und 15 (23%) der Fälle dokumentiert. Der aktuelle WHO-Report zeigt einen Anteil von 14% „loss to follow-up“ in der weltweiten MDR-Kohorte, dieser Anteil kann regional bis auf 26% steigen (Amerikanische WHO-Region). Da davon ausgegangen werden kann, dass ein hoher Anteil von Patienten die langwierige, nebenwirkungsreichen Therapie abbricht und einige Patienten am Ende der Therapie kein repräsentatives Sputum mehr produzieren können, wird die Sputumkulturkonversion nach 6 Monaten in MDR-Therapiestudien als prognostisch Surrogatmarker für die Heilung ohne Rezidiv verwendet.</p> <p>Dass die Dauer der Ansteckungsfähigkeit und damit die Dauer der</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Isolierung Auswirkungen auf die Lebensqualität hat, kann nicht in Zweifel gezogen werden [18]. Zudem hat die Dauer der Ansteckungsfähigkeit erhebliche Auswirkungen auf das Risiko einer Weiterverbreitung und damit auf die öffentliche Gesundheit wie bereits dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Zeit bis zur Sputumkulturkonversion und insbesondere die Sputumkulturkonversion nach 6 Monaten sollten als patientenrelevante Endpunkte mit Vorhersagewert für einen langfristigen und anhaltenden Therapieeffekt bewertet werden.</p>	
Seite 37	<p>3.4 Lebensqualität</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Lebensqualität ist ein wichtiger Faktor in der Behandlung</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung der Stellungnahme der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) /Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) auf S.99 ff. verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>chronischer Erkrankungen, die eine Langzeittherapie erfordern. Dies gilt auch für MDR-TB-Patienten. Die Therapieadhärenz kann durch eine eingeschränkte Lebensqualität gefährdet sein. Allerdings ist die Lebensqualität von MDR- Patienten durch die zahlreichen Nebenwirkungen der in der Kombinationstherapie enthaltenen Präparate immer eingeschränkt [19-21] und dies wird von den Patienten mit dem Ziel, eine nur schwer heilbare Erkrankung zu überwinden, mit psychosozialer Unterstützung als integralem Bestandteil des Behandlungskonzeptes mehr oder weniger gut toleriert [15, 22]. In der C208 Studie traten schwere unerwünschte Ereignisse bei 35% der Patienten bereits durch die Sockeltherapie auf. Entsprechend lässt sich Lebensqualität als Parameter für die Bewertung einer Einzelsubstanz zur Behandlung der MDR-TB nur schwer prüfen. Allerdings ist das mit der Sputumkulturkonversion verbundene Ende der Isolation für die Patienten ein seitens der Patienten hochbewerteter Gewinn an Lebensqualität, so dass die rasche Sputumkonversion, die mit Bedaquilin beobachtet wird als</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lebensqualitäts steigender Faktor in die Bewertung von Bedaquilin mit eingehen sollte.	
Seite 37	<p>3.5 Sicherheit</p> <p>Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit</p> <p><i>„Basierend auf den vorliegenden Daten bestehen allgemeine Unsicherheiten zur Sicherheit von Bedaquilin aufgrund des Ungleichgewichts hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle im Bedaquilinarm im Vergleich zum Placeboarm. Das Ungleichgewicht der Todesfälle ist ungeklärt. Weitere Daten zum Sicherheitsprofil von Bedaquilin werden im Rahmen einer noch laufenden STREAM-Studie erhoben.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der C208 Studie traten in der Bedaquilin-Gruppe 10 Todesfälle</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung der Stellungnahme der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) /Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) auf S.99 ff. verwiesen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(12,7%) gegen über 3 Todesfällen (3,7%) in der Placebogruppe auf (nicht signifikant). Das PU führt im Dossier Modul 1 an, es könne auf Grundlage der Studie C208 keine abschließende Beurteilung der Mortalität vorgenommen werden. Die in anderen Studien gewonnene Evidenz spräche nicht für eine erhöhte Mortalität durch Bedaquilin. In der weltweiten MDR-TB Kohorte weist die WHO 2018 eine Mortalität von 15% aus [1]. Entsprechend lag die Mortalität in der Placebogruppe weit unter dem erwarteten Wert. Die Mortalität in der Bedaquilingruppe lag demgegenüber im erwarteten Bereich. In weiteren Beobachtungsstudien und Analysen individueller Patientendaten [6, 7, 9, 23] zeigte sich für Bedaquilin keine erhöhte Mortalität. Die retrospektiven Daten des <i>South African rifampicin-resistant tuberculosis</i> Fallregisters zeigen einen signifikanten Vorteil bezüglich der Mortalität nach Behandlung mit Bedaquilin bei MDR- und MDR-Fällen mit zusätzlichen Resistenzen [24].</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Ungleichgewicht hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle in der Studie C208 bleibt ungeklärt. Mehr Daten der laufenden Phase 3 Studien werden erwartet. Aufgrund der großen Anzahl von Beobachtungsdaten zur Sicherheit kann derzeit nicht von einer erhöhten Mortalität verursacht durch Bedaquilin ausgegangen werden.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. WHO, *Global Tuberculosis Report 2018*. 2018.
2. Gunther, G., et al., *Beyond multidrug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET study*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015. **19**(12): p. 1524-7.
3. Lange, C., et al., *Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement*. *The European Respiratory Journal*, 2014. **44**: p. 23-63.
4. Kendall, E.A., M.O. Fofana, and D.W. Dowdy, *Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis*. *Lancet Respir Med*, 2015. **3**(12): p. 963-72.
5. *RKI - Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2017*. 2018, Robert Koch-Institut.
6. WHO, *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. 2019, World Health Organisation Geneva
7. Ahmad, N., et al., *Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis*. *Lancet*, 2018. **392**(10150): p. 821-834.
8. Maurer, B., Diel, Häcker, Lange, Niemann, Otto-Knapp, Schönfeld, *Gemeinsame Stellungnahme zur neuen Empfehlung der WHO zur Behandlung der multiresistenten und Rifampicin-resistenten Tuberkulose*. *Pneumologie*, 2019. **in press**: p. 1-4.
9. Olaru, I.D., et al., *Bedaquiline-based treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis*. *Eur Respir J*, 2017. **49**(5).
10. Nunn, A.J., et al., *A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(13): p. 1201-1213.
11. Kurbatova, E.V., et al., *Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies*. *Lancet Respir Med*, 2015. **3**(3): p. 201-9.
12. Velayutham, B., et al., *Factors associated with sputum culture conversion in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016. **20**(12): p. 1671-1676.
13. Gunther, G., et al., *Treatment Outcomes in Multidrug-Resistant Tuberculosis*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(11): p. 1103-5.
14. WHO, *Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014)*. 2014, World Health Organisation: Geneva.
15. Schaberg, T., et al., *[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*, 2017. **71**(6): p. 325-397.
16. Diacon, A.H., B. Van Baelen, and M. Theeuwes, *More on Treatment Outcomes in Multidrug-Resistant Tuberculosis*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(26): p. 2609-10.
17. Meyvisch, P., et al., *Evaluation of six months sputum culture conversion as a surrogate endpoint in a multidrug resistant-tuberculosis trial*. *PLoS One*, 2018. **13**(7): p. e0200539.
18. Thomas, B.E., et al., *Psycho-Socio-Economic Issues Challenging Multidrug Resistant Tuberculosis Patients: A Systematic Review*. *PLoS One*, 2016. **11**(1): p. e0147397.

19. Shean, K., et al., *Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa*. PLoS One, 2013. **8**(5): p. e63057.
20. Dheda, K., et al., *The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis*. Lancet Respir Med, 2017.
21. WHO, *Framework for implementation Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM)*. 2015, World Health Organisation Geneva.
22. Othmer, J.T., et al., *[Migration and Tuberculosis]*. Pneumologie, 2018. **72**(9): p. 644-659.
23. Guglielmetti, L., et al., *Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(2): p. 188-94.
24. Schnippel, K., et al., *Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study*. Lancet Respir Med, 2018. **6**(9): p. 699-706.

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

B. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Bedaquilin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. Mai 2019

von 12.25 Uhr bis 13.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Frau Franz
Frau Dr. Kempkens
Frau Dr. Perings
Herr Dr. Sindern

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH**:

Herr Wiefarn
Frau Rettelbach

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI)**:

Frau Dr. Hartmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)**:

Herr Dr. Otto-Knapp

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:25 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Wir kommen zum Tagesordnungspunkt 4.1.3., Bedaquilin zur Behandlung der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose. Ich möchte mich bei Ihnen als erstes dafür entschuldigen, dass Sie warten mussten. Wir hatten eine etwas komplizierte Vorberatung. Das kommt manchmal vor. Sehen Sie uns das bitte nach.

Zu dieser Anhörung sind einige Stellungnahmen eingegangen. Stellungnehmer sind der pharmazeutische Unternehmer, die Fachgesellschaften DZK, die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie DGI, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V (dagnä). Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Stellung genommen: die Medac, die MSD SHARP & DOHME sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller. Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen. Anwesend sind vom pharmazeutischen Unternehmer Frau Franz, Frau Dr. Kempkens, Frau Dr. Perings und Herr Dr. Sindern. – Ja. Vielen Dank. – Von der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, der DGI, Frau Dr. Hartmann, von der DGP Herr Dr. Otto-Knapp. Weiter sind Herr Dr. Erdmann von der Medac, Frau Rettelbach und Herr Wiefarn von der MSD SHARP & DOHME sowie den gesamten Vormittag Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wie immer führen wir ein Wortprotokoll bei dieser mündlichen Anhörung. Deshalb habe ich die herzliche Bitte an Sie, dass Sie immer Ihren Namen und die Organisation nennen, die Sie vertreten, wenn Sie das Wort nehmen.

Bevor ich Ihnen das Wort erteile, würde ich gern einige wichtige Punkte zu dieser Anhörung ansprechen. Ich habe zwei Fragen, eine an die Klinker: Wie ist derzeit das Standardvorgehen bei Patienten mit multiresistenter Tuberkulose? An den pharmazeutischen Unternehmer ist die Frage: Wann ist mit den Ergebnissen der derzeit laufenden RCTs zu rechnen?

Wer von Ihnen wird für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Sindern, bitte schön. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit zu einigen einleitenden Worten vorab. Bevor ich auf Bedaquilin und die aus unserer Sicht wichtigen Punkte eingehe, möchte ich Ihnen kurz meine Kolleginnen mit ihrem Zuständigkeitsbereich nennen: Frau Dr. Perings ist Medizinerin und wird heute für die medizinischen Fragen zuständig sein. Für das Dossier und die Fragen heute dazu verantwortlich sind Frau Dr. Özlem Kempkens sowie Frau Sarah Franz, beide aus der Abteilung Marktzugang. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite bei Janssen die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Die Tuberkulose ist weltweit mit jährlich 1,6 Millionen Todesfällen eine der zehn häufigsten Todesursachen und die häufigste, die durch eine Infektionserkrankung bedingt ist. Es geht um eine Indikation, die nicht nur für die betroffenen Patienten mit einem hohen Risiko zu versterben und einer hohen Belastung verbunden ist, sondern auch um ein hohes Infektionsrisiko. Auch wenn das Risiko für eine Tuberkuloseinfektion in Deutschland in der

Allgemeinbevölkerung als gering anzusehen ist, ist es für Personen mit engem Kontakt im direkten Umfeld der Patienten, wie zum Beispiel zu Familienangehörigen, deutlich erhöht.

Das genaue Anwendungsgebiet von Bedaquilin ist die multiresistente pulmonale Tuberkulose – kurz MDR-TB –, die dann gegeben ist, wenn bereits Resistenz gegen die Erstlinienmedikamente besteht. Dann ergibt sich die besondere medizinische Herausforderung, dass das Angebot an wirksamen Therapien noch weiter eingeschränkt ist, gleichzeitig aber zur Erreichung der Therapieziele sowie der Vermeidung von weiterer Resistenzbildung ein Regime aus mindestens vier Substanzen gefunden werden muss, auf die der Patient noch anspricht. Die Therapiezeiten verlängern sich deutlich. Es besteht die Gefahr einer weiteren Verbreitung der Erreger, und zudem schränken zum Teil irreversible Nebenwirkungen den Einsatz der Substanzen ein.

Daher war die Einführung von Bedaquilin 2014 ein Meilenstein, da erstmals seit 40 Jahren ein neues Medikament gegen Tuberkulose zur Verfügung stand, das über einen neuen Wirkmechanismus verfügt, der damit für neue wirksame Kombinationen bei der MDR-TB zur Verfügung stand.

Der Erreger, um den es geht, ist das *Mycobacterium tuberculosis*, das für den Fall, dass sich nach einer Infektion eine Primärtuberkulose entwickelt, in den Makrophagen vermehrt. Zelluntergangsstoffe führen zu Nekrosen im Lungengewebe und es entstehen Kavernen. Erhalten die Kavernen Anschluss an das Bronchialsystem, liegt die offene Lungentuberkulose vor, und die Patienten sind nun infektiös. Das vorrangigste Therapieziel ist die Heilung. Die Heilung bedeutet für den Patienten das Ende der Bedrohung durch den Erreger. Gleichzeitig ist die Heilung eine wichtige Präventionsmaßnahme, um der Resistenzbildung und damit der Ausbreitung der Erkrankung vorzubeugen.

Das Therapieziel ist erreicht, wenn über einen längeren Zeitraum keine Erreger mehr nachgewiesen werden können. Insbesondere wenn man mikroskopisch die charakteristischen Stäbchen nachweisen kann, muss man von einer andauernden Infektiosität ausgehen. Aber es ist auch bekannt, dass viele Tuberkulosefälle von mikroskopisch negativen Patienten übertragen werden. Im Gegensatz dazu erlaubt die Sputumkultur den deutlich empfindlicheren Erregernachweis. In den klinischen Studien, die wir im Dossier dargestellt haben, wurden die wesentlichen Endpunkte über die Abfolge der negativen Sputumkulturen operationalisiert.

Bei der Studie C208 handelt es sich um eine der wenigen vergleichenden kontrollierten Studien in diesem Indikationsgebiet. Die allermeiste Evidenz im Anwendungsgebiet beruht auf nicht kontrollierten und nicht vergleichenden Beobachtungen. In der Studie wird Bedaquilin zusätzlich zu einem Backbone-Regime, das eine zielgerichtete Therapie bei MDR-TB darstellt, gegen das Backbone-Regime verglichen. Die Kombination mit Bedaquilin wird dabei über einen Zeitraum von 24 Wochen gegeben. Nach dieser sogenannten intensiven Phase schloss sich die Kontinuitätsphase an, in der in beiden Armen das Backbone-Regime gegeben wurde. Insgesamt wurden die Patienten über 120 Wochen beobachtet, das heißt, zwei Jahre und vier Monate.

Hervorheben möchte ich, dass in der vergleichenden kontrollierten Studie C208 bei 44 % der Patienten ab Woche 24 eine durchgehende Erregerfreiheit bis zum Ende der Studie gezeigt werden konnte, wohingegen dies im Vergleichsarm nur für 17 % der Patienten erreicht wurde. Der damit beobachtete Zeitraum umfasst nahezu zwei Jahre, in denen bei den als geheilt eingestuften Patienten keine positive Kultur aufgetreten ist. Damit liegt ein Endpunkt

vor, mit dem der Zusatznutzen von Bedaquilin hinsichtlich einer nachhaltigen Heilung eindrucksvoll gezeigt wird.

Wie gesagt, ist die Heilung das vorrangigste Therapieziel. Da die Tuberkulose und insbesondere die multiresistente Form, um die es hier geht, mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden ist und zumindest für das direkte Umfeld der Erkrankten ein hohes Infektionsrisiko besteht, ist auch die Erregerfreiheit, die vor der Heilung erreicht werden kann, ein hochrelevantes Therapieziel. Daher ist aus unserer Sicht die Zeit bis zur Erregerfreiheit ein patientenrelevanter Endpunkt. Das gilt insbesondere für die MDR-TB, da hier die Erregerausscheidung deutlich länger dauern kann und mit einem höheren Risiko für die Übertragung einer lebensbedrohlichen Erkrankung verbunden ist, als bei der nicht multiresistenten Form. Ohne die nachgewiesene Erregerfreiheit muss der Patient zum Schutz des Umfeldes isoliert werden, was im Extremfall aufgrund des Infektionsschutzgesetzes auch richterlich angeordnet werden kann.

Der Zeitpunkt der Beendigung der Isolation liegt im ärztlichen Ermessen und kann auf Sputummikroskopie, Bildgebung, klinischem Bild sowie Verhalten und Einsicht des Patienten beruhen. Insbesondere bei einer MDR-TB ist es wichtig, dass kein Verdacht auf eine Infektiosität besteht. In dieser Situation ist die sogenannte kulturelle Sputumkonversion, das heißt die Erregerfreiheit, in zwei aufeinander folgenden Sputumkulturen, ein zuverlässiges Maß, das auch in der Leitlinie zur Infektionsprävention genannt wird. Für die Zeit bis zur Sputumkonversion zeigt sich in der genannten Studie eine vierfache Verkürzung im Regime mit Bedaquilin: Während die Erregerfreiheit unter Bedaquilin im Median nach 86 Tagen erreicht wird, beträgt die Zeit im Vergleichsarm 345 Tage. Die hohe Wirksamkeit geht dabei nicht zulasten der Sicherheit. Das Sicherheitsprofil des Regimes mit Bedaquilin entspricht in der Studie dem des Vergleichsarms.

Zusammen mit dem großen Vorteil in der Heilungsrate besteht aus unserer Sicht damit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung hinsichtlich der Therapieziele von Patienten mit MDR-TB, woraus sich aus unserer Sicht der erhebliche Zusatznutzen ergibt. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für Ihren Beitrag. – Ich gebe in die Runde für Fragen frei. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben eine Frage. Sie haben gerade eindrücklich die Situation der Patienten geschildert. Die rationalen Lebensqualitätsdaten zu erheben, wäre für die Patienten durchaus relevant gewesen. Noch einmal zu den Fragen der Mortalität in dem Bereich: Es gibt – nicht signifikant– aber Hinweise auf Mortalität vermehrt in dem Verum-Arm, vielleicht noch etwas dazu. Es gibt insgesamt relativ hohe Abbruchraten. Können Sie sich das erklären? Die sind zwar gleich, aber mit 38 % doch relativ hoch. Vielleicht haben Sie dazu noch eine Einschätzung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Das waren drei Themen: die Lebensqualität, die Mortalität und die Abbruchraten. Ich beginne mit der Lebensqualität und übergebe dann an meine Kollegin. Die Lebensqualität ist sicherlich wichtig. Selbstverständlich spielt das im Rahmen der Nutzenbewertung eine Rolle. Wir haben sie nicht erhoben. Das bedauern wir auch. Wir haben einen PAO-Fragebogen in der anderen Studie, die wir auch im Dossier

dargestellt haben, in der C209, aber nicht in der vergleichenden Studie. Das bedauern wir ebenso.

Frau Dr. Perings (Janssen-Cilag): Vielleicht darf ich dazu einige erklärende Worte sagen. Wir haben im Dossier eine detaillierte Einzelfallbetrachtung vorgenommen. Es konnte hier kein erkennbares Muster zwischen Tod, Sputumkulturkonversion und Rückfallempfindlichkeit gegen andere Tuberkulosearzneimittel, HIV-Status oder Schwere der Erkrankung beobachtet werden. Dennoch muss man sagen, dass sich numerisch in der C208 im Studienarm mit Bedaquilin – darauf hatten Sie gerade hingewiesen – eine erhöhte Zahl an Todesfällen gezeigt hat. Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Kempkens, möchten Sie ergänzen?

Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag): Ja, sehr gerne. – Sie haben nach der Studienabbruchrate gefragt. Wir haben uns das genau angeschaut. In Bezug auf die langen Phase-III-Studien – – Vor Kurzem ist noch eine Phase-III-Studie veröffentlicht worden, in der ein langes Therapieregime mit einem etwas kürzeren Regime verglichen wurde. Dort sehen wir, dass hohe Abbruchraten bei den Patienten um die 30, 40 % nichts Ungewöhnliches sind. Es sind recht schwerwiegende Medikamente, die man zu sich nimmt. In der Hinsicht und mit dieser sehr langen Studiendauer ist es, denke ich, in dem Kontext nichts Unerwartetes. – Ich hoffe, ich habe Ihre Frage vollständig beantworten können. Wenn nicht, bitte melden Sie sich noch einmal.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und dann noch eine an die Kliniker, zuerst die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer hinsichtlich dieser Todesfälle. Sie sagten, es gab keine auffälligen Muster. Könnten Sie noch einmal genau sagen, was das für Todesfälle waren? Können Sie die noch einmal aufführen? Das ist die eine Frage, die ich habe. Die Frage an die Kliniker: Welche klinische Relevanz hat die Erregerfreiheit im Sputum für die Infektiosität für andere Patienten? Was heißt das für die klinische Relevanz?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Perings, bitte.

Frau Dr. Perings (Janssen-Cilag): Insgesamt wurden in dem Bedaquilin-Arm in der C208 zehn Todesfälle berichtet. Davon wurden fünf der Todesfälle auf die zugrunde liegende Tuberkulose zurückgeführt. Es bestand nicht der Verdacht, dass Bedaquilin eine Ursache dafür haben könnte. Die Todesursachen der anderen fünf Probanden im Bedaquilin-Arm waren ein Fall von Alkoholintoxikation, ein Fall von Hepatitis, ein Fall von septischem Schock, ein zerebrovaskuläres Ereignis und ein Kraftfahrzeugunfall. Hierbei ist noch zu sagen, dass nur ein einziger der zehn Todesfälle, die im Bedaquilin-Arm beobachtet wurden – das war der, der durch Alkoholintoxikation aufgetreten war – während der 24-wöchigen Behandlungszeit aufgetreten war. Alle anderen neun Todesfälle in dem Bedaquilin-Arm traten erst nach Abschluss der Behandlung auf, im Median 344 Tage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer von den Klinikern möchte die Frage von Frau Bickel beantworten? – Frau Hartmann, bitte.

Frau Dr. Hartmann (DGI): Sie hatten nach dem Benefit nicht für den Patienten, sondern für das Allgemeinwohl gefragt. Das hat eine hohe Relevanz, weil jeder Patient, den Sie nicht mehr isolieren müssen und der nicht mehr infektiös ist, letztendlich in sein normales Umfeld zurückgeführt werden kann. Dadurch besteht keine Gefahr mehr für das häusliche Umfeld, aber letztendlich für jedes andere Umfeld auch. Der Patient kann wieder in der Straßenbahn fahren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel und Frau Müller.

Frau Bickel: Der klinische Parameter wäre dann die Erregerfreiheit im Sputum? Ist das richtig?

Frau Dr. Hartmann (DGI): Korrekt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe dazu auch eine Nachfrage an die Experten. Wie muss man sich das vorstellen? Bei mir ist die Erfahrung damit sehr lange her. Das war noch in der Lungenklinik Heckeshorn in Berlin. Wie ist das, wenn Patienten isoliert werden? Aus welchem Umfeld kommen diese Patienten mit multiresistenten Tuberkuloseerregern? Wie lange werden sie isoliert? Wie leben sie in der Isolation? Sie haben Berufsleben, Straßenbahn fahren, Familie erwähnt. Wie ist die Situation? Können Sie sagen, was es bedeutet, wenn sie viel schneller herauskommen? Es ist in diesem Fall nicht untersucht worden, wie Frau Teupen eben angemerkt hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Otto-Knapp, bitte. Ich hatte in meiner Eingangsfrage auch nach dem standardisierten Vorgehen gefragt. Das geht in eine ähnliche Richtung.

Herr Dr. Otto-Knapp (DGP): Ich komme ebenfalls aus der Lungenklinik Heckeshorn. Wir haben dort einige Patienten mit MDR-Tuberkulose, die teilweise für zwei Jahre oder länger infektiös sein können. Das sind tatsächlich Einzelfälle, aber das zieht eine Isolation nach sich. Die Patienten müssen im Zimmer sein, können das Zimmer nur mit Maske verlassen und nur von Angehörigen oder anderen Patienten besucht werden, wenn diese eine Maske aufhaben. Es zieht eine gewisse Stigmatisierung mit sich und schränkt die persönliche Bewegungsfreiheit deutlich ein, was in der Folge – das hat man auch in Studien festgestellt – zu Depressionen führt und wiederum dem Therapieergebnis nicht zuträglich ist, sodass wir versuchen, die Erregerfreiheit im Sputum möglichst schnell zu erreichen, sodass wir dem Patienten ein normales Leben ermöglichen können und eventuell – das ist in den letzten Jahren relativ neu entstanden –, dass man solche resistenten Fälle ambulant weiterbehandeln kann. Das ist aus Patientensicht ein deutlicher Fortschritt. In dem Kontext muss man erwähnen, dass Bedaquilin eine orale Therapie ist, die man ambulant machen könnte. Ein anderes Medikament, das sehr wichtig ist oder zumindest wichtig war, ist das Amikacin oder die Stoffgruppe der Aminoglykoside. Die müssen injiziert werden. Das hat einen deutlich erhöhten Aufwand, den man oft nur stationär leisten kann.

Gibt es dazu eine Rückfrage oder eine Ergänzung, oder soll ich zum zweiten Thema sprechen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Schaaber.

Herr Schaaber: Sie haben hervorgehoben, wie wichtig es ist, die Ansteckung möglichst schnell zu unterbrechen. Eben wurde gesagt, dass die Abbruchrate so hoch ist. Gilt das für den deutschen Kontext auch?

Herr Dr. Otto-Knapp (DGP): Das gilt leider für den deutschen Kontext auch so. Die Nebenwirkungsraten sind über alle Studien sehr hoch. Knapp 40 % waren es, glaube ich, in der Sockeltherapie in der C208-Studie. Wenn man sich andere Kohorten anschaut, ist es ähnlich hoch. Gerade wenn es Patienten aufgrund der langen Therapiedauer etwas besser geht, ist es oft so, dass Patienten verloren gehen und dass man sie an anderer Stelle wiederfindet, oder sie reisen zurück ins Heimatland. Aber die Abbruchraten sind tatsächlich in Deutschland auch relativ hoch. Ob sie vergleichbar sind, ob es auch 40 % sind, dazu kann ich mich nicht äußern. Im RKI-Bericht, der so etwas dokumentiert, gibt es nur Daten zur sensiblen Tuberkulose, zur MDR-Tuberkulose nicht. Die MDR-Fälle sind naturgemäß viel schwieriger zu handeln.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Kommen Sie dann bitte zum zweiten Teil?

Herr Dr. Otto-Knapp (DGP): Ja. – Der momentane Standard der MDR-Therapie hat sich geändert. Aufgrund der Studienlage sind Veränderungen in den letzten Jahren die Regel gewesen. Die aktuelle Empfehlung der WHO ist 2019 herausgekommen und hat Bedaquilin nach oben in die erste Linie gestellt. Zusätzlich sollen Fluorchinolone gegeben werden. Das ist nicht neu, das war vorher auch schon so. Das ist eine der wirksamsten Substanzen, die wir haben. Es ist eine Substanz, die mit einem Rote-Hand-Brief versehen ist und die für die Tuberkulose direkt nicht zugelassen ist, aber so gut wirksam, dass man sie in der ersten Linie der MDR-Tuberkulose hat. Zusätzlich wird Linezolid gegeben. Das ist ein Medikament, das eigentlich aus der Pneumonie und für Weichteilinfektionen bekannt ist. Das ist auch für den Zweck nicht zugelassen, aber sehr gut wirksam. Es macht nur sehr häufig Nebenwirkungen. Deshalb kann man es oft nicht bis zum Ende der Therapie durchgeben. Aus diesen drei Medikamenten soll die Therapie zusammengestellt werden. Insgesamt sollten es vier bis fünf Medikamente sein. Das Bedaquilin wird sechs Monate gegeben. Beim Linezolid kann man sich nicht sicher sein, ob man es bis zum Ende der Therapie geben kann. Von daher entscheidet man sich in der Regel für fünf Medikamente. In Deutschland wären die ergänzenden Medikamente Clofazimin und Terizidone.

Sollte es nicht klappen, aus diesen fünf Medikamenten eine Therapie zusammenzustellen, dann gibt es Ersatz-, Reservemedikamente. Die kann ich Ihnen auch gerne nennen: Da ist zum Beispiel das Protionamid dabei. Das hatte früher einen sehr hohen Stellenwert. Aufgrund von individuellen Patientendatenanalysen wurde es etwas herabgestuft. Auch die Aminoglykoside, die ich gerade erwähnt habe, sind sehr nebenwirkungsreich wegen der Injektion. Das ist für die Patienten eine deutliche Belastung. Man kann das i.v. geben oder intramuskulär. Intramuskulär ist es etwas einfacher, aber schmerzhaft. i.v.-Therapie bedeutet, dass man täglich zum Behandlungszentrum gehen oder stationär behandelt werden muss. Als Nebenwirkung ist vor allem die Ototoxizität zu nennen. Das Gehör wird dadurch geschädigt. Das hängt ein wenig von der kumulativen Dosis ab, die man im Verlauf der Therapie gibt. Aber die Ototoxizität ist häufig. Wenn man kein gutes Nebenwirkungsmanagement oder Monitoring der Nebenwirkungen machen kann, ist es ein Medikament, das die Gefahr birgt, dass man aus der Therapie taub hervorgeht. Das ist oft irreversibel.

Das war ein Grund, dass die WHO-Empfehlungen die Aminoglykoside deutlich zurückgestuft haben. Von der Wirksamkeit her sind zwei Aminoglykoside komplett herausgefallen. Aber es gibt eines, das gut wirksam ist. Das könnte man in Deutschland auch noch benutzen. Wir haben dazu zusammen mit dem Forschungszentrum Borstel kurz nach den Empfehlungen eine Stellungnahme verfasst, die aktuell veröffentlicht wurde. Wir sehen das für Deutschland so, dass die Aminoglykoside und gerade das Amikacin in Deutschland genutzt werden können, wenn die Struktur zum Nebenwirkungsmonitoring da ist. Das ist immer noch ein sehr gut wirksames Medikament und stellt zum Bedaquilin eine Alternative dar oder eine Ergänzung, je nachdem, wie viele andere Medikamente man zur Verfügung hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Schulz, bitte.

Frau Schulz: Ich habe zwei Rückfragen betreffs des Endpunktes Rückfall. Sie haben im Stellungnahmeverfahren eine weitreichende Operationalisierung des Endpunktes nachgereicht. Aus dieser Operationalisierung geht nicht klar hervor, was der eigentliche Bezugspunkt ist. Deshalb möchte ich fragen, ob es sich hierbei um Heilung oder um Konversion handelt. Die zweite Frage beinhaltet, was die Rationale dafür war, dass die Rückfälle erst im statistischen Analyseplan operationalisiert und definiert wurden, nachdem bereits alle Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Franz, bitte.

Frau Franz (Janssen-Cilag): Sie fragten nach dem Bezugspunkt für die Rückfälle. Der Bezugspunkt war nicht die Heilung, sondern die vorherige Sputumkonversion. Der Patient musste vorher zweimal negativ in der Kultur gewesen sein. – Meine Kollegin, Frau Kempkens, übernimmt die Frage bezüglich des SAP.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Kempkens, bitte.

Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag): Bezüglich der Operationalisierung: Der Rückfall wurde bereits im Studienprotokoll beschrieben. Deshalb habe ich das jetzt nicht ganz nachvollziehen können. Wir haben sowohl im Studienprotokoll als auch im SAP sowie im Abschlussbericht die Definition von Rückfällen herangezogen. Eigentlich bedeutet „Rückfall“ in dem Sinne, dass ein Patient, der zuvor eine bestätigte Erregerfreiheit hatte, also zweimal konsekutiv erregerfrei war, dann entweder eine zweifache Bestätigung des Erregers im Sputum zeigen musste oder wenn der Patient zum Beispiel die Studie abgebrochen hat oder am Studienende in seiner allerletzten Probe wieder Erreger zeigte, als Rückfall definiert wurde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Kempkens. – Eine Nachfrage? Okay.

Frau Schulz: Vielen Dank. Das hat schon Klarheit gebracht. – Ich habe noch eine Frage bezüglich des Endpunktes Heilung. Die WHO-Definition lautet, dass neben den konsekutiven Sputumkulturen auch die klinischen Anzeichen erfasst werden. Sie haben im Stellungnahmeverfahren erläutert, dass Sie die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst haben. Wie wurden die klinischen Anzeichen als Begleiterscheinung der Heilung dahin gehend operationalisiert?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Kempkens.

Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag): Die Erhebung der klinischen Anzeichen im Kontext der Heilung hat die WHO so operationalisiert und gesagt, wenn der Patient zum Beispiel – – Ganz kurz noch einmal zur Begrifflichkeit: Die WHO sagt, der Patient muss in seinem letzten Behandlungsjahr innerhalb von 30 Tagen fünfmal Erregerfreiheit gezeigt haben. Das ist der Standard. Eine Ausnahme ist erlaubt, und zwar, wenn ein Patient in seinem Sputum einmal Erreger zeigt und in den nachfolgenden Sputumproben wieder erregerfrei ist, dann gilt er als geheilt. Dann kommt Ihre Bemerkung zum Tragen, dass die klinische Verschlechterung mit beobachtet werden soll. Diese Situation gab es nur bei einem einzigen Patienten, dass er in einer seiner Proben einen einmaligen Erregernachweis hatte und danach alle Proben erregerfrei waren.

Wir haben geschaut, ob der Patient in dem Zeitraum, in dem er in seiner Kulturprobe wieder Erreger gezeigt hat, unerwünschte Ereignisse hatte. Jeder Patient hat seinen Beobachtungszeitraum während der Studie. Es wird genau dokumentiert, ob und wann die unerwünschten Ereignisse auftreten, mit Anfangs- und Enddatum der unerwünschten Ereignisse. In diesem Zeitraum des mikrobiologischen Befundes mit den positiven Erregern gab es keine unerwünschten Ereignisse. Ansonsten wären so etwas Typisches wie Nachtschweiß oder vermehrtes neues Husten klassische Beispiele, um eine Verschlechterung zeigen zu können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Gehrman.

Herr Gehrman: Ich habe eine Frage angesichts der Abbruchquoten. Es wurde zwar schon darüber gesprochen, dass das mit 37 bzw. 38 % recht hoch war. Meine Frage bezieht sich auf die Analyse angesichts dieser hohen Abbrüche. Beim Endpunkt Heilung zum Beispiel wurde einfach eine Häufigkeitsanalyse gemacht bzw. eine logistische Regression. Aber dabei geht es letztendlich auch nur um Häufigkeit. Das heißt, die Abbruchzeiten gehen nicht in die Analyse ein. Gerade bei einer so hohen Abbruchquote wäre eigentlich eine Time-to-event-Analyse zu berücksichtigen. Diese reinen Häufigkeitsanalysen waren bei den unerwünschten Ereignissen und der Heilung das Gleiche. Warum haben Sie keine Time-to-event-Analysen gemacht?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Kempkens, bitte.

Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag): Im Endeffekt liegt das an dem Endpunkt selbst. Die Heilung ist über das letzte Behandlungsjahr in der WHO definiert. Wir haben zusätzlich die letzte Zeit mit der Beobachtungszeit hinzugenommen, in der die Patienten keine Behandlung mehr hatten. Das heißt, wir haben noch weiter verfolgt. Aufgrund der Beobachtung des Endpunktes geheilt oder nicht geheilt, ist das, denke ich, der gängige Standard, Heilung so zu erheben.

Wir haben uns eine Metaanalyse angeschaut, wie andere Studien in dem Bereich operationalisiert haben. Da ist Heilung ohne diese Zeit bis zur Heilung erhoben. Im Endeffekt kennt man diese Zeitadjustierung eher aus dem onkologischen Bereich, in dem vielleicht die Interventionsarme unterschiedlich lang laufen, die Behandlungsdauern unterschiedlich sind. Aber in unserem Fall waren die Behandlungsdauern in den beiden Armen sehr vergleichbar.

Wenn Sie Fragen zur Zeitanalyse haben: Wir haben die Zeit bis zur Erregerfreiheit auf jeden Fall gemessen. Für den Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit liegt eine solche Zeitanalyse vor.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich habe eine Frage an die Kliniker, und danach würde ich gern eine Rückfrage an den Hersteller wegen der Mortalität stellen. An die Kliniker: In der Fachinformation steht „SIRTURO“. „Es wird empfohlen, SIRTURO unter direkter Überwachung anzuwenden.“ Wie muss ich mir das in der Praxis vorstellen, wenn der Patient aus dem Krankenhaus geht? Es sind häufig Personen, die – so will ich einmal sagen – in sozial schwierigen Situationen leben. Wie kann das sichergestellt werden? Mich würde auch interessieren, wie es in dem Zusammenhang mit einer Resistenztestung aussieht?

An Janssen-Cilag: Warum wurde eigentlich kein Schulungsmaterial für Ärzte beim BfArM eingereicht?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer von den Klinikern beginnt? – Herr Otto-Knapp.

Herr Dr. Otto-Knapp (DGP): Zur ambulanten Therapie: Die überwachte Therapie – directly observed therapy wird sie von der WHO genannt – wird in einem unbekanntem Ausmaß in Deutschland betrieben. Dazu gibt es leider keine Statistiken. Durchgeführt wird das in der Regel durch ambulante Pflegedienste. Es kann aber auch durch andere Institutionen gemacht werden, zum Beispiel durch das Gesundheitsamt. Aber oft sind es ambulante Pflegedienste, die das machen.

Vielleicht noch eine Anmerkung dazu: Die direkt observierte Therapie ist in einem gut funktionierenden Gesundheitssystem vielleicht nicht unbedingt notwendig. Man bürdet den Patienten oft lange Wege auf, was zu Einkommensverlust und zu Einschränkungen im alltäglichen Leben führen kann, sodass die direkt überwachte Therapie nicht immer nur positiv ist. Ich sage es ganz vorsichtig einmal so. Die Selbsteinnahme zu Hause sollte eigentlich das Ziel sein, dass die Patienten zu Hause autark die Therapie einnehmen können. Nur wenn es wirkliche Compliance-Probleme gibt, wenn man weiß, der Patient ist aus irgendwelchen Gründen nicht in der Lage oder willens, die Medikamente regelmäßig einzunehmen, dann sollte Unterstützung dazugelegt werden.

Zur Resistenztestung: Es gibt Resistenztestungen zu Bedaquilin. Die sind etabliert, aber in Deutschland, glaube ich, hauptsächlich im nationalen Referenzzentrum. Ich weiß nicht, wie viele Labore das sonst noch machen. Wir haben in etwa 100 Fälle in Deutschland. Dafür reicht das auch. Weltweit muss man es als problematisch ansehen, dass die Resistenztestung für Bedaquilin nicht weitreichend verfügbar ist. Aber in Deutschland sollte das bei 100 Fällen zentralisiert machbar sein. Sie ist gut validiert. Sie funktioniert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Perings ergänzend dazu.

Frau Dr. Perings (Janssen-Cilag): Ich wollte noch auf die Frage bezüglich des Schulungsmaterials eine Antwort geben, das Janssen offenbar nicht zur Verfügung stellt. Dazu möchte ich kurz auf den EPAR hinweisen, dass SIRTURO keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung auferlegt bekommen hat. Das bedeutet, dass die informierenden Texte, gerade in der Fach- und Gebrauchsinformation offensichtlich sehr umfangreich sind. Darüber hinaus muss man sagen, dass diese Therapie, die hochkomplex ist und sehr viele Anforderungen erfüllen muss, nur in den Spezialzentren in Deutschland durchgeführt wird. Das heißt, dass umfangreiche Medical-Education-Maßnahmen – ich sage

einmal – für die Masse nicht erforderlich waren und wir diese daher nicht vorbereitet haben.
– Ich hoffe, dass Ihre Frage damit beantwortet ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Nell noch dazu.

Herr Dr. Nell: Der Hintergrund dieser Frage war, dass das für Delamanid, für DELTYBA vorliegt. Es hat mich erstaunt, dass es dafür vorlag und bei Bedaquilin nicht.

Darf ich noch die Frage nach der Mortalität stellen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das können Sie selbstverständlich. Sie sind gerade an der Reihe.

Herr Dr. Nell: Vielen Dank. – Noch eine Rückfrage. Wir hatten eingangs ausgeführt: In der jetzt vorliegenden dargestellten Analyse gibt es einen Todesfall mehr unter Placebo als in der Analyse bei der Zulassung, wie sie im EPAR war. Dann haben Sie im Modul ausgeführt, dass die Nachanalyse erforderlich sei, da vorher nicht alle Patienten die Woche 120 erreicht haben. Die Frage wäre jetzt: War das im Protokoll so präspezifiziert? Ich meine – vielleicht noch in Ergänzung – die Arbeit von Sharan et al. von 2015. Er hat von einem OS-Nachteil gesprochen. Das bezieht sich dann wohl auf die Analyse, die im EPAR zu finden ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Frau Kempkens.

Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag): Für die Nutzenbewertung für dieses Dossier haben wir alle Daten zugrunde gelegt, die uns zur Verfügung standen. Die Mortalität wurde nicht nur im Rahmen der normalen Studie erfasst, sondern wir haben extra eine Studie für die Mortalität der Langzeiterfassung der Todesfälle durchgeführt, um die Studienabbrecher weiter zu verfolgen, ob sie noch leben oder nicht. Noch einmal kurz dazu: Für die Mortalitätsuntersuchung haben wir alle Patienten zugrunde gelegt, die die Studie beendet haben und die Studienabbrecher zum Zeitpunkt des Studiendokumentes aufgenommen. Da gibt es tatsächlich eine Diskrepanz, auch zu unserer Vorpublikation und hier. Die liegt daran, dass nicht alle Patienten aus dieser Langzeitbeobachtung zum Zeitpunkt der Publikation aufgenommen waren. Aber die Fachinformation hat die zehn versus drei Todesfälle aufgenommen, und wir wollten die transparente und die reifste Analyse für diesen Endpunkt zeigen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Müller, haben Sie direkt dazu eine Frage? Sonst ist erst Frau Bickel an der Reihe. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker im Hinblick auf die Erregerfreiheit im Auswurf. Sie sprachen eben davon, dass letztendlich die nachgewiesene Erregerfreiheit dazu führt, dass der Patient nicht mehr isoliert werden muss. Wie häufig muss diese Erregerfreiheit nachgewiesen werden, sodass er nicht mehr in der Situation sein muss?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Otto-Knapp, bitte.

Herr Dr. Otto-Knapp (DGP): In der Regel wird zu Beginn bei der sensiblen Tuberkulose wöchentlich ein Sputum untersucht. Bei diesen langen Therapien bei der MDR-Tuberkulose wird das teilweise etwas gelockert. Aber in der Regel sollte, wenn jemand noch isolationspflichtig ist, zumindest einmal wöchentlich ein Sputum untersucht werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel, Sie haben eine Nachfrage?

Frau Bickel: Nein. Dann habe ich mich missverständlich ausgedrückt. Meine Frage ist: Wenn ich die Erregerfreiheit nachgewiesen habe, ich habe keinen Erreger mehr im Sputum, wie häufig muss nachgewiesen werden, dass der Patient dann aus der Isolierung heraus kann?

Herr Dr. Otto-Knapp (DGP): Dreimal. Drei Sputa müssen negativ sein. Das ist aufgrund der Auswirkung für die medikamentensensible Tuberkulose so korrekt festgelegt. Wenn eine MDR-Tuberkulose übertragen wird, ist der Schaden deutlich größer. Deshalb verlangt man eine negative Kultur vor der Entlassung. Bis die Kulturergebnisse abschließend negativ bewertet werden können, dauert es in der Regel sechs bis acht Wochen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Jetzt haben wir noch zwei Fragen, Frau Müller und Herr Gehrmann.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage zu den klinischen Anzeichen, also WHO-Definition von Heilung versus reine Erregerfreiheit im Auswurf. Einmal haben Sie als Unternehmer gesagt, Sie hätten die Symptome, um die es hier geht, mit den UEs erhoben. Meine Frage dazu ist: Warum haben Sie das gemacht? Haben Sie die in irgendeiner Art und Weise differenziert? Gibt es Überschneidungen möglicher Nebenwirkungen oder Symptome? Ist es schwierig, das auseinanderzuhalten?

Die andere Frage richtet sich an die Kliniker. Welche Relevanz hat in der Praxis die Erregerfreiheit im Auswurf im Vergleich zu einer „Heilung“? Ich setze das einmal in Führungszeichen. Sehen Sie in der Praxis viele Fälle, die dreifach negativen Auswurf und trotzdem noch relevante Symptome haben – darum geht es bei der Frage, ob diese WHO-Definition erfüllt ist –, also symptomatisch sind, ob sie noch Beschwerden haben? Oder ist das eher eine Seltenheit?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer möchte vom pU antworten, soweit es den pU betrifft? – Frau Kempkens.

Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag): Sie fragen jetzt noch einmal genau nach, ob in unserer Studie die WHO-Definition erfüllt wurde.

Frau Dr. Müller: Ich frage eigentlich eher danach, wie Sie zwischen Morbidität und Nebenwirkungen unterschieden haben.

Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag): Okay. Vielleicht muss ich noch einmal einen Schritt zurückgehen und sagen, es gibt zum einen die Patienten, die erregerfrei sind. Patienten, die sowohl Erreger haben als auch infektiös sind, müssen nicht immer unbedingt auch Symptome haben. Wenn ein Patient keine Erreger mehr hat, kann er dennoch immer noch irgendwelche Symptome zeigen. Das heißt, wenn zum Beispiel die Lungen sehr stark betroffen sind und sich Nekrosen gebildet haben, das Gewebe also geschädigt ist, dann kann er trotzdem noch Symptome haben. Wenn man einmal darauf schaut, welche Wichtigkeit wir wo haben, dann ist die Erregerfreiheit, dass keine Bakterien mehr vorhanden sind, das Wichtige dabei. Ich denke, das ist so.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, ergänzend Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich würde auch gern noch etwas zum Nachweis der Erreger sagen. Der Erregernachweis ist eine Momentaufnahme in der Sputumkultur. Hier, glaube ich, ist es wichtig, zwischen der Art und Weise zu unterscheiden, wie man es nachweist. Ich denke, in der Mikroskopie wird man, wenn man Stäbchen sieht, sagen können, es ist noch eine hohe Infektionsgefahr vorhanden. Wenn Sie aber in der Kulturprobe nichts sehen und das zweimal hintereinander, dann ist das ein viel sensibleres Maß für die Erregerfreiheit. Ich denke, die Zahl von drei negativen Proben wird in der Präventionsleitlinie in Verbindung mit der mikroskopischen Kontrolle genannt.

Wir haben in der Studie sehr viele Endpunkte, die alle auf einer unterschiedlichen Abfolge von negativen Sputumkulturen basieren. Zwei negative Kulturen konsekutiv sind das Maß für die Erregerfreiheit. Das finden Sie auch so in der Präventionsleitlinie. Die Heilung erfordert einen längeren Zeitraum, in dem die Erregerfreiheit in mehreren Kulturproben gezeigt werden muss.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Direkt dazu noch Frau Bickel.

Frau Bickel: Es würde mich interessieren, wie die Kliniker das einschätzen. Er hat es letztendlich anders operationalisiert, als Sie das gerade genannt haben. Sie sprachen eben von drei. Das waren aber zwei in der Kultur. Würden Sie bestätigen, dass Sie das als Erregerfreiheit definieren können bzw. dass die Patienten dann nicht mehr isoliert werden müssen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Otto-Knapp.

Herr Dr. Otto-Knapp (DGP): Die Erregerfreiheit nach zwei mikroskopisch negativen Sputa hat eine kleine Lücke. Der Vorhersagewert liegt schon bei über 90 %, wenn man zwei negative Sputa hat. Um die restliche Lücke möglichst sorgfältig zu schließen, nimmt man das dritte Sputum dazu. Man kann mit relativ guter Wahrscheinlichkeit nach zwei negativen Sputa vorhersagen, dass jemand sputumnegativ bleibt, aber das dritte Sputum wird in der deutschen Leitlinie vor der Endisolierung verlangt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Müller noch einmal direkt dazu.

Frau Dr. Müller: Herr Dr. Otto-Knapp, Sie sprachen jetzt von dem dreimaligen mikroskopischen Erregernachweis. Da habe ich Sie richtig verstanden?

Herr Dr. Otto-Knapp (DGP): Ja. Es geht um den mikroskopischen Nachweis.

Frau Dr. Müller: Ich glaube, Sie, Herr Dr. Sindern, sprachen von dem kulturellen Nachweis. Oder habe ich Sie falsch verstanden?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Nein. Das ist korrekt. Wir haben immer den kulturellen Nachweis in der Studie.

Frau Dr. Müller: In der Studie haben Sie den kulturellen Nachweis zweimal erbracht. Sie sprachen von dem mikroskopischen Nachweis dreimal, Herr Dr. Otto-Knapp. Sie haben gesagt, mit 90 %-iger Sicherheit würde auch mikroskopisch zweimal reichen. Aber wie sehen Sie den kulturellen Nachweis?

Herr Dr. Otto-Knapp (DGP): Die kulturelle Erregerfreiheit wird in Deutschland zumindest bei der sensiblen Tuberkulose nicht so sehr für die Endisolierung herangezogen. Bei der MDR-Tuberkulose ist das ein wichtiger Parameter und sollte zumindest einmal kulturell negativ sein. So haben wir es in unserer deutschen Leitlinie beschrieben.

Frau Dr. Müller: Also eine einmalige kulturelle Negativität würde aus Ihrer Sicht ausreichen? In der Studie wurde eine zweimalige bestimmt. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Dr. Otto-Knapp (DGP): Korrekt.

Frau Dr. Müller: Vielleicht noch eine letzte Frage zu der Symptomatik. Ich hatte einmal gefragt: Welche Rolle spielt überhaupt die Residualsymptomatik oder fortbestehende Symptomatik bei diesen Patienten? Spielt sie eine große Rolle? Spielt sie eine eher kleinere? Sind es viele Patienten, die, auch wenn sie jetzt erregerfrei sind – wie auch immer definiert – noch Symptome haben? Oder ist es eher die Ausnahme? Ist eher der asymptomatische Patient die Regel, wenn die Arzneimittel angeschlagen haben?

Herr Dr. Otto-Knapp (DGP): Die Erregerfreiheit im Sputum ist ein mikrobiologischer Verlaufsparemeter und hat einen prognostischen Wert für die Therapie. Mit den Symptomen hat das nicht so viel zu tun. Patienten, die erregerfrei sind, die keinen kulturellen Nachweis mehr haben, können trotzdem Symptome ihrer Tuberkulose haben. Aber man muss sagen, im weiteren Verlauf der Therapie sind vor allem die Nebenwirkungen der Medikamente entscheidend für die Symptomatik und für die Lebensqualität der Patienten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Die letzte Frage kommt von Herrn Gehrman.

Herr Gehrman: Ich möchte noch einmal zur Mortalität der Studie 208 nachfragen. Ganz klar ist mir das noch nicht geworden. Es gab zwei Analysen. Einmal gab es die finale Woche-120-Analyse, bei der es zwei versus zehn Todesfälle gab. Ich hätte gedacht, weil das „Woche-120-Analyse“ heißt, dass alle Patienten schon die 120 Wochen hindurch sind. Aber dann gab es noch dieses Addendum, wo doch nicht alle durch waren und drei Placebo-Patienten gestorben waren. Mir ist nicht ganz klar, wieso das nicht vorher schon durch war. War das mit der EMA so abgesprochen, dass man die Analyse schon früher macht?

Die zweite Frage dazu ist: Wenn man schon dieses Addendum mit den Patienten macht, die offenbar dann erst mit 120 Wochen durch waren, hätte man dann für die 120-Wochen-Analyse nicht auch noch andere Endpunkte erheben können, zum Beispiel Heilung?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Franz, bitte.

Frau Franz (Janssen-Cilag): Im finalen CSR waren zu Woche 120 alle Patienten bis auf den einen Roll-over-Patienten beobachtet. Es war auch so präspezifiziert, dass dieser im Addendum zum CSR mit einem Datenschnitt vom 16.10.2012 einbezogen wurde. In diesem Addendum zum CSR wurden neben dem Roll-over-Patienten auch die Studienabbrecher hinsichtlich des Langzeitüberlebens bewertet. Dieser eine zusätzliche Todesfall, der den Unterschied vom finalen CSR zum Addendum zum finalen CSR ausmacht, ist genau in der Zwischenzeit aufgetreten. So erklärt sich der Unterschied.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Eine Nachfrage noch?

Herr Gehrman: Ja, ganz kurz. – Das bedeutet, bei der finalen Analyse waren dann aber die 120 Wochen noch nicht um? Oder heißt das nur, dass die Daten für die 120 Wochen noch nicht erfasst gewesen sind?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Kempkens.

Frau Dr. Kempkens (Janssen-Cilag): Ich glaube, der Punkt ist, dass alle Patienten, die die Studie formal beendeten – bis Woche 120, also fast 2,3 Jahre, also auch die Daten zur Heilung –, in diesem finalen CSR Eingang gefunden haben. Es gab dann zuletzt noch ein Addendum zum finalen CSR, das maßgeblich aufgrund des Roll-over-Patienten stattgefunden hat. Im Zuge dessen haben wir alle Daten, die zur Langzeitbeobachtung des Gesamtüberlebens verfügbar waren, aufgenommen. In einer Fußzeile haben wir sogar noch einen Placebo-Patienten, der tot war – also der vierte Todesfall – mit aufgenommen, weil der in der Zeit berichtet wurde. Im Endeffekt finden Sie im finalen Addendum zum CSR die zwei Stränge, also diesen einen Roll-over-Patienten, den Sie dort gesehen haben, und dort haben wir auch alle Daten bezüglich der Sicherheit usw. für diesen einen Patienten mit aufgenommen. Aber das Addendum war nicht Bestandteil für alle anderen Patienten, nur für die Patienten, die die Studie frühzeitig abgebrochen haben und deren Gesamtüberleben noch dokumentiert wurde. Das macht das Ganze aus. Mit der EMA war es abgesprochen, dass wir die Daten alle nachreichen. Wir haben sogar die Fachinformation mit dem ersten gesamten Bericht abgegeben und im Verlauf in der Aktualisierung die Fachinfo mit den ergänzenden Todesfällen eingereicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Es gibt keine weiteren Fragen. Herr Dr. Sindern, Sie haben Gelegenheit, wenn Sie wollen, noch einmal zusammenzufassen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank. Das mache ich gerne. – Ich denke, zwei Dinge sind wichtig, über die wir heute gesprochen haben. Das eine ist, die Heilung zu erreichen, und das andere ist, die Erregerfreiheit zu erreichen, damit die Isolation beendet werden kann. Über die Bedeutung der Isolation wurde ausführlich gesprochen. Ich möchte aber noch einmal hervorheben, dass wir mit der Operationalisierung der Endpunkte in der Studie eine sehr robuste Evidenz vorgelegt haben, weil der Nachweis der einzelnen Auswurfprobe sehr empfindlich ist und über die zweimalige Freiheit von Erregern im Auswurf ein sehr sensibles Maß für die Erregerfreiheit vorliegt.

Die Mortalität hat eine große Rolle gespielt. Ich glaube, dass es wichtig ist, zu betonen, dass nach der Einzelfallprüfung davon auszugehen ist, dass es sich um eine zufällige Imbalance handelt. Ich glaube, das hat die EMA auch so dargestellt. Ich möchte noch die Eingangsfrage aufgreifen. Sie haben gefragt, wann mit dem Ende der vergleichenden Studie zu rechnen ist. Insgesamt gehe ich davon aus, dass wir mit Bedaquilin eher einen Mortalitätsvorteil zeigen sollten. Zumindest die Analyse, die wir aus der retrospektiven Analyse einer sehr großen Zahl von Patienten in Südafrika im Dossier hatten, widerspricht der Annahme, dass eine erhöhte Mortalität vorliegt. Diese Phase-III-Studie, eine große vergleichende Studie – Es handelt sich um eine Plattformstudie. Die Finalanalyse wird für das IV. Quartal 2023 erwartet. Ich hoffe, dass wir dann diese Zweifel hier gegebenenfalls ausräumen können. – Damit bedanke ich mich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich darf mich ganz herzlich bei Ihnen für die hochinteressante Anhörung bedanken und schließe sie hiermit. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:22 Uhr

2. Anhang zur Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Ergebnisse für Rückfälle aus der RCT C208 finale Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rückfälle	TMC207/BR	Placebo/BR	TMC207/BR vs. Placebo/BR		
			OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD (%) [95%-KI]; p-Wert
Analyse zu Woche 24					
	1/79 (1,3)	1/81 (1,2)	1,03 [0,06;16,69]; 0,9858	1,03 [0,07; 16,11]; 0,9858	0 [-0,03;0,03]; 0,9858
Analyse zu Woche 72					
	5/79 (6,3)	5/81 (6,2)	1,03 [0,29; 3,69]; 0,9674	1,03 [0,31; 3,4]; 0,9674	0 [-0,07; 0,08]; p=0,9674
Analyse bis zu Woche 120					
	6/79 (7,6)	11/81 (13,6)	0,52 [0,18; 1,49]; 0,2252	0,56 [0,22; 1,44]; 0,2281	-0,06 [-0,16; 0,04]; 0,2193
Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD, und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle sowie p-Werte werden aufgrund Konvergenzproblemen ohne Stratifizierungsfaktoren berechnet. %: Prozent, BR: Sockeltherapie (engl. backbone regime), ITT: Intention-To-Treat, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RCT: (randmized controlled trial= randomisierte, kontrollierte Studie) RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko					

Tabelle 1 Gründe für Studienabbruch in der Studie C208

Grund für Studienabbruch	TMC207/BR (n=29/79)	Placebo/BR (n=31/81)
Ungeeignet für die Studie	2	6
Unerwünschte Ereignisse	9	4
Schwangerschaft	3	4
Lost-To-Follow-Up	5	3
Keine Adhärenz	3	7
Entziehung der Einwilligung	6	7
Entwicklung einer XDR-TB	1	0

Tabelle 2 Anteil an Studienabbrechern in den verschiedenen Studienphasen der Studie C208

Studienphasen	TMC207/BR (n=29/79)	Placebo/BR (n=31/81)
Intensive Phase	16	19
Kontinuitätsphase mit BR	11	11
Follow-Up-Phase ohne BR	2	1

Tabelle 3 Mikrobiologischer Status der Studienabbrecher in der Studie C208

Mikrobiologisches Ergebnis bei Studienabbruch	TMC207/BR (n=29/79)	Placebo/BR (n=31/81)
Konvertiert	12	15
Nicht konvertiert	17	16