



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Bedaquilin

Vom 16. September 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	10
4.	Verfahrensablauf.....	10
5.	Beschluss	12
6.	Anhang	19
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	19
B.	Bewertungsverfahren	24
1.	Bewertungsgrundlagen	24
2.	Bewertungsentscheidung.....	24
2.1	Nutzenbewertung	24
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	25
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	31
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	31
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	32

5.2	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	48
5.3	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	53
5.4	Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie.....	56
D.	Anlagen	64
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	64

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. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 (Sirturo) wurde am 15. Mai 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Liste (Lauer-Liste) gelistet.

Am 29. März 2021 hat Sirturo die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Sirturo 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. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden 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 1. Juli 2021 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 G21-11) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bedaquilin (Sirturo) gemäß Fachinformation

Sirturo wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [*multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)*] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

Sirturo wird bei pädiatrischen Patienten (**im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren** und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose (MDR-TB) angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bedaquilin wie folgt bewertet:

Kinder (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann

Für Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie liegt für Kinder (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit MDR-TB, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt anders als mit Bedaquilin werden kann, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für Kinder (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren) mit MDR-TB liegen Ergebnisse der Studie C211 (Interimsbericht, Datenschnitt 10.01.2019) vor. Dabei handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie (Sockeltherapie bzw. background regime, BR) bei Kindern und Jugendlichen mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen Daten für die Kohorte 2 (≥ 5 bis < 12 Jahre) vor. In die Kohorte 2 der Studie wurden 17 Personen eingeschlossen. 15 Personen erhielten mindestens eine Dosis Bedaquilin (vorliegend vom pharmazeutischen Unternehmer als ITT-Population bezeichnet). Das Alter lag im Median bei 7 Jahren. Die Patienten dieser Teilpopulation (n=15) wurden mit Bedaquilin über einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt.

Als primäre Endpunkte wurden in der Studie C211 Daten zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit während der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin erhoben. Darüber hinaus wurden u.a. die Morbiditätsendpunkte „Erregerfreiheit im Auswurf“ und „Abklingen der TB-Symptomatik – beurteilt durch ärztliches Prüfpersonal“ erfasst.

Da es sich bei der vorliegenden Studie C211 um eine offene und nicht-randomisierte Studie ohne Kontrollarm handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Als Basis der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Kohorte 2 der Studie C211 zu Woche 24 nachfolgend abgebildet.

Mortalität

In der Kohorte 2 der Studie C211 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Abklingen der klinischen TB-Symptomatik

Das Abklingen der TB-Symptomatik sollte in Orientierung an einem Consensus Statement durch das ärztliche Prüfpersonal beurteilt werden. Obwohl eine Fremdeinschätzung der Symptomatik nicht *per se* patientenrelevant ist, stellt das Abklingen der TB-Symptomatik einen relevanten Aspekt einer Heilung dar.

Es wurde zu Woche 24 zusammengefasst in „vollständig abgeklungen“, „teilweise abgeklungen“ und „nicht abgeklungen“, wobei unklar bleibt, wie die Kategorisierung konkret zustande kam. Ein standardisiertes Vorgehen mit *a priori* definierten Kriterien zur Einteilung war bei der multizentrischen Studie nicht vorgesehen. Die systematische Erhebung der einzelnen Symptome in den eCRFs wurde erst nachträglich mit Amendment 5 des Studienprotokolls aufgenommen. Vor dieser Protokolländerung wurden die Symptome laut Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers zwar erfasst; zu Baseline liegen jedoch nicht für alle Patientinnen und Patienten Daten vor.

Aufgrund der unklaren Operationalisierung kann der Endpunkt nicht bewertet werden.

Erregerfreiheit im Auswurf

In der Studie C211 wurden für den Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ nur Personen mit bestätigter MDR-TB und *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT)-auswertbaren Proben im Studienverlauf ausgewertet.

Die Operationalisierung des Endpunkts in der Studie sah den Nachweis der Erregerfreiheit durch zwei aufeinanderfolgende negative mikrobiologische Sputum-Kulturen in einem Mindestabstand von 25 Tagen vor. In der deutschen S2k-Leitlinie zur Behandlung der 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.

In Anbetracht der Unsicherheiten der Patientenrelevanz und der weiteren genannten Limitationen ist der Endpunkt Erregerfreiheit im Auswurf insgesamt nicht bewertbar und wird ergänzend dargestellt.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie C211 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden sowohl für die 24-wöchige Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR als auch für die gesamte Studiendauer (24-wöchige Behandlungsphase (Bedaquilin + BR) + Nachbeobachtungsphase (nur BR)) bis zum Datenschnitt vom 10.01.2019) mit einer medianen Beobachtungszeit über 61 Wochen erfasst.

Bei ca. 53 % der Personen traten UE vom Schweregrad ≥ 3 und bei ca. 13 % schwerwiegende UE. Als UE von besonderem Interesse traten bei ca. 53 % der Personen auf, darunter bei ca. 20 % Hepatotoxizität und bei ca. 33 % Leberbedingte Koagulations- und Blutungsstörungen (Prothrombinzeit verlängert). Bei ca. 20 % der Personen führten UE zum Abbruch der

Bedaquilin-Therapie und ca. 27 % führten UE zum Abbruch von mindestens ein Medikament der Sockeltherapie.

Gesamtbewertung

Für Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie zur Behandlung von Kindern (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin zusammengestellt werden kann, liegen auf Basis der Kohorte 2 der Studie C211 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Studie C211 traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Endpunkte „Erregerfreiheit im Auswurf“ und „Abklingen der TB-Symptomatik (beurteilt durch ärztliches Prüfpersonal)“ erfasst.

Aufgrund von Limitationen hinsichtlich der Operationalisierung, des einarmigen Studiendesigns, der geringen Fallzahl und der für dieses Anwendungsgebiet kurzen Beobachtungsdauer des vorliegenden Datenschnitts von 24 Wochen sind die Endpunkte nicht bewertbar. Aus den Daten zur Morbidität lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Es wurden weiterhin keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Aufgrund fehlender vergleichender Daten, der kurzen Studiendauer und dem hohen Verzerrungspotential der einarmigen Studie C211 stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Bedaquilin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegte Studie C211 liegt aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Des Weiteren ist die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl, der geringen Anzahl an auswertbaren Fällen sowie der für dieses Anwendungsgebiet kurzen Beobachtungsdauer eingeschränkt. Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Bedaquilin (Sirturo). Bedaquilin hat eine Zulassung als Orphan Drug und wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Kinder (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann.“

Basis der Nutzenbewertung ist die einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie C211, in der Kinder mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB mit Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie über einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt wurden (Kohorte 2).

Es liegen Daten zu Mortalität, Morbidität und unerwünschten Ereignissen vor, Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. In der Studie C211 traten keine Todesfälle auf. Aus den Daten zur Morbidität und den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Es wird zusammenfassend für Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie bei der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose bei Kindern im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleitete Patientenzahl von ca. 1 Patientin oder Patient mit Unsicherheiten behaftet, wird jedoch als weitgehend plausible Größenordnung eingeschätzt.

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: 22. Juli 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bedaquilin darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit MDR-TB erfahrene Ärztinnen und 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.

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht zwischen 30 und 40 kg wird eine durchschnittlich höhere Exposition im Vergleich zu erwachsenen Patienten erwartet. Dies könnte mit einem erhöhten Risiko einer QT-Verlängerung oder Hepatotoxizität verbunden sein.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2021).

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 empfohlene Dosierung von Sirturo bei Kindern und Jugendlichen (5 Jahre bis unter 12 Jahre) ist laut Fachinformation abhängig vom Körpergewicht. In Woche 1 bis 2 erfolgt die Gabe von Bedaquilin täglich (jeweils 160 mg, 200 mg bzw. 400 mg). In Woche 3 bis 24 wird Bedaquilin 3-mal wöchentlich verabreicht (jeweils 80 mg, 100 mg bzw. 200 mg).

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	<u>Woche 1 – 2:</u> 1 x täglich <u>Woche 3 – 24:</u> 3 x wöchentlich	<u>Woche 1 – 2:</u> 14 <u>Woche 3 – 24:</u> 66	1	80

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bedaquilin	<u>Woche 1-2:</u> 160 / 200 / 400 mg 1 x täglich <u>Woche 3-24:</u> 80 / 100 / 200 mg 3 x wöchentlich	80 – 400 mg	<u>Woche 1-2</u> 1 x 100 mg + 3 x 20 mg – 4 x 100 mg <u>Woche 3-24:</u> 4 x 20 mg – 2 x 100 mg	<u>Woche 1-2</u> 14 <u>Woche 3-24:</u> 66	306 x 20 mg + 14 x 100 mg – 188 x 100 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bedaquilin (20 mg)	60 TAB	1.888,27 €	1,77 €	0,00 €	1.886,50 €
Bedaquilin (100 mg)	24 TAB	3.719,15 €	1,77 €	0,00 €	3.717,38 €
Abkürzungen: TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021

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 Fachinformation 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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 31. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bedaquilin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Juli 2021 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 22. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. August 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 12. August 2021 vorgelegt.

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 7. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. August 2021 31. August 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 27. Juli 2021 (BAnz AT 08.10.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Bedaquilin gemäß dem Beschluss vom 20. August 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Bedaquilin

Beschluss vom: 16. September 2021
In Kraft getreten am: 16. September 2021
BAnz AT 21.10.2021 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. März 2021):

Sirturo wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [*multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)*] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

Sirturo wird bei pädiatrischen Patienten (**im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren** und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose (MDR-TB) angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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.

Kinder (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, 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 und Aussagekraft der Nachweise von Bedaquilin:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Kinder (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie C211: Einarmige, offene multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit von Bedaquilin. Darstellung der relevanten Teilpopulation der Kinder von ≥ 5 bis < 12 Jahre (Kohorte 2) zu Woche 24 (Datenschnitt vom 10.01.2019)

Mortalität

Studie C211 Endpunkt ^a	Bedaquilin + BR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben		

² Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2021) und dem Amendment (vom 12. August 2021) sofern nicht anders indiziert.

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Studie C211 Endpunkt ^a	Bedaquilin + BR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<i>Abklingen der klinischen TB-Symptomatik^f</i>		
Vollständig abgeklungen	13 ^b	10 (76,9)
Teilweise abgeklungen	13 ^b	1 (7,7)
Nicht abgeklungen	13 ^b	1 (7,7)
Fehlend	13 ^b	1 (7,7)
<i>Erregerfreiheit im Auswurf (ergänzend dargestellt)</i>		
Personen mit MGIT-auswertbaren Proben ^d	15 ^c	3 (20,0)
Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf ^e Personen mit einer bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf	15 ^c	3 (20,0)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie C211 Endpunkt ^a	Bedaquilin + BR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
nicht erhoben		

Nebenwirkungen

Studie C211 Endpunkt ^a	Bedaquilin + BR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
	15 ^c	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
	15 ^c	2 (13,3)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)		
UE des Schweregrades ≥ 3	15 ^c	8 (53,3)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		
UE, das zum Abbruch der Bedaquilinbehandlung führte	15 ^c	3 (20,0)
UE, das zum Abbruch ≥ 1 Medikament der Sockeltherapie führte	15 ^c	4 (26,7)
UE von besonderem Interesse		
Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen – umfassende Suche (SMQ)	15 ^c	8 (53,3)
Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschädigungen bedingte Erkrankungen (SMQ)	15 ^c	3 (20,0)

Studie C211 Endpunkt ^a	Bedaquilin + BR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Hepatotoxizität	15 ^c	3 (20,0)
Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome (SMQ)	15 ^c	2 (13,3)
Alanin-Aminotransferase erhöht	15 ^c	2 (13,3)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	15 ^c	2 (13,3)
Leberbedingte Koagulations- und Blutungsstörungen (SMQ)	15 ^c	5 (33,3)
Prothrombinzeit verlängert	15 ^c	5 (33,3)
Akute Pankreatitis	15 ^c	0 (0,0)
Rhabdomyolyse/Myopathie	15 ^c	0 (0,0)
Schwere UE der Haut	15 ^c	0 (0,0)
Torsades de Pointes / QT-Verlängerung	15 ^c	0 (0,0)
Persistierende Hämaturie	15 ^c	0 (0,0)
Persistierende Hämaturie und Verschlechterung der Nierenfunktion	15 ^c	0 (0,0)
<p>a) Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtbehandlungsperiode und berücksichtigen Ereignisse, die während der 24-wöchigen Bedaquilin-Behandlungsperiode und/oder während der Follow-up-Periode unter Weiterbehandlung mit der Sockeltherapie bis zum Datenschnitt vom 10.01.2019 aufgetreten sind.</p> <p>b) mITT-Population: Alle Personen der ITT-Population mit bestätigter oder wahrscheinlicher MRD-TB. 2 Personen der ITT-Population wurden nicht in der mITT-Population berücksichtigt: 1 Person aufgrund der Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien und 1 Person aufgrund der Sensitivität gegenüber Rifampicin.</p> <p>c) ITT-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis Bedaquilin erhalten haben.</p> <p>d) Die Patientinnen und Patienten wiesen eine positive Kultur zu Baseline bzw. zum Screening auf und es lag mindestens ein MGIT-Ergebnis zu Post-Baseline vor.</p> <p>e) Bestätigte Erregerfreiheit wurde in der Studie C211 definiert als 2 aufeinanderfolgende negative mikrobiologische Kulturen aus dem Auswurf oder anderen mikrobiologischen Proben, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen innerhalb des Analysezeitfensters gewonnen wurden.</p> <p>f) Der Endpunkt wurde in der Studie durch ärztliches Prüfpersonal erhoben.</p> <p>Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; ITT: Intention-to-Treat; TB: Tuberkulose; KI: Konfidenzintervall; M=F: Missing=Failure; MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube; mITT: modified Intention-to-Treat; NE: nicht erreicht; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

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

Kinder (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann

ca. 1 Patientin oder Patient

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: 22. Juli 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bedaquilin darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit MDR-TB erfahrene Ärztinnen und 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.

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht zwischen 30 und 40 kg wird eine durchschnittlich höhere Exposition im Vergleich zu erwachsenen Patienten erwartet. Dies könnte mit einem erhöhten Risiko einer QT-Verlängerung oder Hepatotoxizität verbunden sein.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, 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
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bedaquilin	13.149,88 € - 29.739,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Bedaquilin
(neues Anwendungsgebiet: Multiresistente pulmonale Tuberkulose, 5 bis 11 Jahre)**

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 27. Juli 2021 (BAnz AT 08.10.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Bedaquilin gemäß dem Beschluss vom 20. August 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Bedaquilin

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. März 2021):

Sirturo wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [*multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)*] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

Sirturo wird bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose (MDR-TB) angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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.

Kinder (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, 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 und Aussagekraft der Nachweise von Bedaquilin:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unver-

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2021) und dem Amendment (vom 12. August 2021), sofern nicht anders indiziert.



träglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:

↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie C211: Einarmige, offene multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit von Bedaquilin. Darstellung der relevanten Teilpopulation der Kinder von ≥ 5 bis < 12 Jahre (Kohorte 2) zu Woche 24 (Datenschnitt vom 10. Januar 2019)

Mortalität

Studie C211 Endpunkt ^a	Bedaquilin + BR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben		

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Studie C211 Endpunkt ^a	Bedaquilin + BR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<i>Abklingen der klinischen TB-Symptomatik^k</i>		

Vollständig abgeklungen	13 ^b	10 (76,9)
Teilweise abgeklungen	13 ^b	1 (7,7)
Nicht abgeklungen	13 ^b	1 (7,7)
Fehlend	13 ^b	1 (7,7)

Erregerfreiheit im Auswurf (ergänzend dargestellt)

Personen mit MGIT-auswertbaren Proben ^d	15 ^c	3 (20,0)
Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf ^e		
Personen mit einer bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf	15 ^c	3 (20,0)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie C211 Endpunkt ^a	Bedaquilin + BR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
nicht erhoben		

Nebenwirkungen

Studie C211 Endpunkt ^a	Bedaquilin + BR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)		

	15 ^c	-
--	-----------------	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
	15 ^c	2 (13,3)



Studie C211 Endpunkt ^a	Bedaquillin + BR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)		
UE des Schweregrades ≥ 3	15 ^c	8 (53,3)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		
UE, das zum Abbruch der Bedaquillinbehandlung führte	15 ^c	3 (20,0)
UE, das zum Abbruch ≥ 1 Medikament der Sockeltherapie führte	15 ^c	4 (26,7)
UE von besonderem Interesse		
Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen – umfassende Suche (SMQ)	15 ^c	8 (53,3)
Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschädigungen bedingte Erkrankungen (SMQ)	15 ^c	3 (20,0)
Hepatotoxizität	15 ^c	3 (20,0)
Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome (SMQ)	15 ^c	2 (13,3)
Alanin-Aminotransferase erhöht	15 ^c	2 (13,3)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	15 ^c	2 (13,3)
Leberbedingte Koagulations- und Blutungsstörungen (SMQ)	15 ^c	5 (33,3)
Prothrombinzeit verlängert	15 ^c	5 (33,3)
Akute Pankreatitis	15 ^c	0 (0,0)
Rhabdomyolyse/Myopathie	15 ^c	0 (0,0)
Schwere UE der Haut	15 ^c	0 (0,0)
Torsades de Pointes/QT-Verlängerung	15 ^c	0 (0,0)
Persistierende Hämaturie	15 ^c	0 (0,0)
Persistierende Hämaturie und Verschlechterung der Nierenfunktion	15 ^c	0 (0,0)

a Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtbehandlungsperiode und berücksichtigen Ereignisse, die während der 24-wöchigen Bedaquillin-Behandlungsperiode und/oder während der Follow-up-Periode unter Weiterbehandlung mit der Sockeltherapie bis zum Datenschnitt vom 10. Januar 2019 aufgetreten sind.

b mITT-Population: Alle Personen der ITT-Population mit bestätigter oder wahrscheinlicher MRD-TB. 2 Personen der ITT-Population wurden nicht in der mITT-Population berücksichtigt: 1 Person aufgrund der Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien und 1 Person aufgrund der Sensitivität gegenüber Rifampicin.

c ITT-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis Bedaquillin erhalten haben.

d Die Patientinnen und Patienten wiesen eine positive Kultur zu Baseline bzw. zum Screening auf und es lag mindestens ein MGIT-Ergebnis zu Post-Baseline vor.

e Bestätigte Erregerfreiheit wurde in der Studie C211 definiert als 2 aufeinanderfolgende negative mikrobiologische Kulturen aus dem Auswurf oder anderen mikrobiologischen Proben, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen innerhalb des Analysezeitfensters gewonnen wurden.

f Der Endpunkt wurde in der Studie durch ärztliches Prüfpersonal erhoben.

Abkürzungen:

BR: Sockeltherapie; ITT: Intention-to-Treat; TB: Tuberkulose; KI: Konfidenzintervall; M = F: Missing = Failure; MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube; mITT: modified Intention-to-Treat; NE: nicht erreicht; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Kinder (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit multi-resistenter pulmonaler Tuberkulose, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquillin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann

ca. 1 Patientin oder Patient

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: 22. Juli 2021):

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



Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bedaquilin darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit MDR-TB erfahrene Ärztinnen und 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.

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht zwischen 30 und 40 kg wird eine durchschnittlich höhere Exposition im Vergleich zu erwachsenen Patienten erwartet. Dies könnte mit einem erhöhten Risiko einer QT-Verlängerung oder Hepatotoxizität verbunden sein.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit multi-resistenter pulmonaler Tuberkulose, 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
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bedaquilin	13 149,88 € – 29 739,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. September 2021

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 31. März 2021 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 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 12. August 2021 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:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen 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 Patientengruppen"

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 (Neues Anwendungsgebiet: Multiresistente pulmonale Tuberkulo



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bedaquilin (Neues Anwendungsgebiet: Multiresistente pulmonale Tuberkulose, 5 bis 11 Jahre)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-672)

Modul 1

(pdf 331,19 kB)

Modul 2

(pdf 460,30 kB)

Modul 3

(pdf 1,18 MB)

Modul 4

(pdf 2,20 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/676/>

01.07.2021 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 1.03 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 145.79 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2021
 - Mündliche Anhörung: 09.08.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer 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

(doc 57,50 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 Unternehmern, 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 **22.07.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Bedaquilin - 2021-04-01-D-672*). 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 beigelegt 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 09.08.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

[Verfahren vom 15.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.02.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. August 2021 um 13:30 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**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	22.07.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2021
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	22.07.2021
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (Dr. Folke Brinkmann)	23.07.2021

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						
Sindern, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Perings, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Theisen, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Möller, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (Dr. Folke Brinkmann)						
Brinkmann, Hr. Dr.	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	22.07.2021
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 Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 01.07.2021 zu Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie bei der Behandlung von Patienten im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (engl. <i>Multi Drug Resistant Tuberculosis</i>, MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.</p> <p>SIRTURO kann infolge der Zulassungserweiterung in das Behandlungsregime von Kindern im Alter von 5 Jahren oder älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher MDR-TB-Erkrankung aufgenommen werden, deren Diagnose aufgrund klinischer Anzeichen und Symptome einer pulmonalen MDR-TB-Erkrankung erfolgte, die in einem entsprechenden epidemiologischen Kontext steht und mit internationalen/lokalen Leitlinien übereinstimmt.</p> <p>Da die bei Kindern empfohlene Dosierung auf deren Körpergewicht basiert, wurde neben der 100 mg Tablette eine zweite Wirkstärke, die 20 mg Tablette entwickelt. Neben dem Vorteil einer gewichtsbasierten Dosierung, zeichnet sich die 20 mg Tablette dadurch aus, dass diese einfach in Wasser dispergiert und mit Wasser oder auch Weichkost eingenommen werden kann. So profitieren Kinder, die Schwierigkeiten haben ganze Tabletten zu schlucken, enorm von dieser vorteilhaften Applikationsmöglichkeit. Dadurch ist auch die zulassungskonforme Medikation für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 20 Kilogramm leicht möglich. (1)</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese neue Wirkstärke mit neuer Formulierung ist seit Mitte Juli 2021 auf dem deutschen Markt verfügbar:</p> <p>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis): Sirturo[®], 20mg, 60 Tabletten: 1.888,27€ (2)</p>	
<p>Es wird zu den folgenden Themen Stellung genommen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Stellenwert von Bedaquilin2. Daten zur Resistenzsituation3. Protokollanpassung 5: Erhebung <i>Abklingen der klinischen TB Symptomatik</i>	

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. 10	<p>1. Stellenwert von Bedaquilin</p> <p><u>IQWiG Bewertung:</u></p> <p>Unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheiten ist die vom pU angegebene Spanne der Fallzahlen (0-1) in der GKV-Zielpopulation in der Gesamtschau in der Größenordnung plausibel.</p> <p><u>Anmerkung Janssen:</u></p> <p>Nachdem im Jahr 2014 mit Bedaquilin das erste neue und effektive Antituberkulotikum für die Behandlung der MDR-TB seit über 40 Jahren auf den Markt gekommen ist, folgte nun auch die Zulassung für Kinder im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 15 kg. Insbesondere die in der Zulassungsstudie getestete kinderfreundliche Formulierung, die ab dem 15.7.2021 im deutschen Markt verfügbar ist, erleichtert den Kindern die Einnahme und steigert somit die Adhärenz der schwierigen und langwierigen Kombinationstherapie der MDR-TB. Die Behandlung einer MDR-TB wird im Kindes- und Jugendalter auch dann bereits begonnen, wenn (noch) kein Erregernachweis, sondern eine wahrscheinliche oder mögliche MDR-TB-Erkrankung vorliegt.</p> <p>In den letzten Jahren ist insbesondere die zunehmende Verbreitung der MDR-TB sowie der extensiv-resistenten TB (engl. Extensively Drug Resistant Tuberculosis, XDR-TB) besorgniserregend, da diese mit sehr langen Behandlungsdauern, einem entsprechend gehäuften Auftreten</p>	<p>Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleitete Patientenzahl von ca. 1 Patientin oder Patient mit Unsicherheiten behaftet, wird jedoch als weitgehend plausible Größenordnung eingeschätzt.</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>von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen, hohen Behandlungskosten und dennoch geringen Therapieerfolgsraten verbunden sind. Seitens der Weltgesundheitsorganisation wird diese Entwicklung als öffentliche Gesundheitskrise und globales gesundheitliches Sicherheitsrisiko eingeschätzt (3). Bedaquilin ist mittlerweile zu einem wichtigen Bestandteil bei der globalen Bekämpfung der MDR-TB geworden. Nicht zuletzt die von der WHO überarbeiteten und im Jahr 2019 publizierte Leitlinien zur Behandlung der arzneimittelresistenten Tuberkulose verdeutlichen den enormen Stellenwert von Bedaquilin. So wurde Bedaquilin in die Gruppe A der Medikamente der Nicht-Standardtherapie aufgenommen und soll demnach, wenn möglich, in jedes Therapieregime zur Behandlung der MDR-TB integriert werden (4).</p> <p>Im Jahr 2017 gab es schätzungsweise 10,0 Millionen prävalente TB-Fälle (Range: 9,0-11,1 Millionen) und etwa 1,6 Millionen Menschen (Range: 1,5-1,7 Millionen) starben daran. Routinemäßige Überwachungsdaten zu MDR-TB bei Kindern sind weltweit nicht verfügbar. Basierend auf mehreren mathematischen Modellen wird geschätzt, dass etwa 3 % der Kinder mit TB eine MDR-TB haben. Globale Schätzungen der Belastung durch MDR-TB bei Kindern reichen von 25.000 bis 32.000 Fällen pro Jahr (5). Insbesondere das Fehlen einer mikrobiologischen Bestätigung schränkt die Möglichkeit enorm ein, die Inzidenz von TB/MDR-TB bei Kindern direkt zu messen.</p> <p>Den bedeutenden Stellenwert von Bedaquilin unterstreicht auch die Diskussion um Ergänzung der Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern (MRE) (Erregerliste) zur Einstufung eines neu</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>zugelassenen Antibiotikums als Reserveantibiotikum, die vom Robert Koch-Institut zusammen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel erstellt wird. Reserveantibiotika, die den geforderten Kriterien entsprechen, werden aufgrund der Änderungen des §35a SGBV von der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses freigestellt und der Zusatznutzen als belegt bewertet. Zwar wurde zu Beginn des Jahres 2021 noch gegen eine Aufnahme von Mykobakterium tuberculosis entschieden, lt. Report ist eine „zukünftige Aufnahme der Mykobakterien in einer aktualisierten Version nicht ausgeschlossen, da eine hohe klinische Relevanz vorliegt.“ (6)</p> <p>Fazit:</p> <p>Auch wenn die in Dossier dargestellte Fallzahl von 0-1 GKV - Patienten in der hier betrachteten Indikation der Altersgruppe von 5-11 Jahren, als geringfügig zu betrachten ist, muss dennoch der besondere Stellenwert von Bedaquilin Berücksichtigung finden.</p>	
S. 7f. S. 40	<p>2. Daten zur Resistenzsituation</p> <p><u>G-BA Nutzenbewertung:</u></p> <p>Nach Kapitel 5 § 5 Abs. 5 Satz 1 VerfO soll bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Der pU legte keine weiteren Untersuchungen (In-vitro-Daten, epidemiologische Daten) zur Bewertung der Resistenzsituation vor.</p> <p>In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie TMC207-C211 wurden Untersuchungen zur Resistenz des Erregers <i>Mycobacterium</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><i>tuberculosis</i> gegenüber den in der Studie eingesetzten Arzneimitteln der Sockeltherapie und Bedaquilin zu Baseline (bzw. zum Screening, falls eine Baseline-Untersuchung nicht möglich war) in einem zentralen mikrobiologischen Labor durchgeführt. Gemäß Studienprotokoll wurden die Ergebnisse quantitativ als minimale Hemmkonzentration (MIC) oder qualitativ als sensitiv/resistent bei einer definierten kritischen Konzentration bestimmt. Zusätzlich sollten Daten zur Resistenzentwicklung während der Behandlung in der Studie erhoben werden, wenn die Patientinnen und Patienten nicht auf die TB-Behandlung ansprachen (d. h. keine Kulturkonversion erreichten). Bei einem Rückfall / einer Reinfektion oder einer erworbenen Resistenz gegenüber einem in der TB-Behandlung verwendeten Arzneimittel in der Studie (inklusive Bedaquilin) sollte eine Genotypisierung anhand der Isolate zu Baseline und Post-Baseline durchgeführt werden.</p> <p>Nach Kapitel 5 § 5 Abs. 5 Satz 1 VerfO soll bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. In der Studie C211 wurden Daten zur Resistenzsituation nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten erhoben, sodass die Datenlage sehr limitiert ist.</p> <p><u>Anmerkung Janssen-Cilag:</u></p> <p>Laut Studienprotokoll waren in der C211 Untersuchungen zur Resistenzsituation vorgesehen. Aufgrund der häufig paucibazillären Form der Tuberkulose bei pädiatrischen Patienten, können diese Patienten kein Sputum produzieren, welches die im Protokoll vorgesehene Resistenztestung erschwert, bzw. sogar unmöglich macht (5).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</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>In der MITT-Population waren zu Baseline Ergebnisse der Empfindlichkeitstestung für Rifampicin bei 10 von 13 Probanden verfügbar (es handelt sich um die 10 Probanden mit einer bestätigten MDR-TB). Es zeigte sich bei diesen 10 (67 %) von insgesamt 13 Personen der MITT-Population eine Resistenz gegenüber Rifampicin. Bei 5 von 8 auf Resistenz gegenüber Isoniazid getesteten Personen wurde eine Resistenz gegenüber Isoniazid zu Baseline nachgewiesen. Das bedeutet, dass 5 der 10 Patienten mit bestätigter MDR-TB sowohl gegen Rifampicin als auch Isoniazid resistent sind. Es wurde keine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen (5 getestete Probanden) und Injectables (3 getestete Probanden) zu Baseline beobachtet. (7)</p> <p>Zu Baseline konnte nur bei drei Patienten mittels MGIT deren Resistenzstatus ausgewertet werden. Von diesen drei Patienten konnten zu Baseline die Isolate von 2 Personen auf Resistenz gegenüber Bedaquilin untersucht werden, die sich dabei als sensitiv gegenüber Bedaquilin erwiesen. Die Isolate dieser 2 Personen wurden zusätzlich auf Resistenz gegenüber Clofazimin, Ethambutol, Ethionamid und Pyrazinamid getestet, wobei bei einer dieser Personen die Resistenz gegenüber diesen TB-Medikamenten nachgewiesen wurde. Das Isolat des dritten Probanden konnte nicht ausgewertet werden. (7)</p> <p>Die niedrige Anzahl von MGIT-auswertbaren Probanden war aufgrund der paucibacillären Natur der Erkrankung bei Kindern für diese Altersgruppen zu erwarten.</p> <p>Bis zum Cut-Off Datum für die 24-Wochen Analyse der Kohorte 2 lagen nur für einen Patienten Post-Baseline Ergebnisse (Woche 4) zur Resistenztestung vor, weitere Informationen sind nicht verfügbar.</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>Fazit:</p> <p>Laut Studienprotokoll waren in der C211 Untersuchungen zur Resistenzsituation vorgesehen. Aufgrund der häufig paucibazillären Form der Tuberkulose bei pädiatrischen Patienten, können diese Patienten kein Sputum produzieren, welches die im Protokoll vorgesehene Resistenz-testung erschwert, sodass die Datenlage zur Resistenzsituation zu Baseline wie auch im weiteren Studienverlauf sehr limitiert ist. Die Behandlung einer MDR-TB wird im Kindes- und Jugendalter daher auch dann bereits begonnen, wenn (noch) kein Erregernachweis, sondern eine wahrscheinliche oder mögliche MDR-TB-Erkrankung vorliegt.</p>	
S. 15 S. 18	<p>3. Protokollanpassung 5: Erhebung <i>Abklingen der klinischen TB Symptomatik</i></p> <p><u>G-BA Nutzenbewertung:</u></p> <p>Amendment 5 vom 8. November 2018 (zu diesem Zeitpunkt waren alle Personen in die Kohorte 2 eingeschlossen und es hatten 14 von 15 behandelten Personen die 24-wöchige Behandlung abgeschlossen):</p> <p>Änderungen im Endpunkt vorteilhaftes Behandlungsergebnis, Klarstellung hinsichtlich Kriterien, die nach dem Consensus Statement für ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis berücksichtigt werden sollten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass die globale Beurteilung nach den Kriterien des Consensus Statement von Seddon et al. (2013) durchgeführt 	

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>werden soll. Diese sollte die Bewertung aller Anzeichen und Symptome der TB und die Bewertung der radiologischen Verbesserung beinhalten. Die Bewertung der verschiedenen Anzeichen und Symptome wurde als separate Beurteilung zum Screening und zu definierten Post-Baseline-Visiten aufgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass die radiologische Beurteilung nach standardisierten Kriterien gemäß Consensus Statement erfolgen sollte. • Klarstellung, dass die mikrobiologischen Kriterien für ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis nur für Personen anwendbar sind, welche die Diagnose einer bestätigten MDRTB zum Zeitpunkt des Screenings und eine positive Kultur zum Zeitpunkt des Screenings oder Baseline aufwiesen. • Ergänzung einer vierten mikrobiologischen Kategorie in der Definition des vorteilhaften Behandlungsergebnisses. <p>Mit diesem Protokoll-Amendment wurden die einzelnen TB-Symptome, die im Rahmen der Beurteilung der TB-Symptomatik erhoben werden sollen, gelistet und deren Erfassung als separate Evaluation in den eCRF aufgenommen.</p> <p>Da für fast alle Patientinnen und Patienten die hier relevante 24-wöchige Beobachtungszeit im Geltungsbereich der Protokoll-Amendments 3 und/oder 4 lag, ist unklar, wie bzw. auf welcher Basis</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>das Vorhandensein der einzelnen Symptome bewertet wurde, da die Evaluation der Symptomatik erst später in die (Post)-Baseline-Visiten aufgenommen wurde. Zudem ist nicht nachvollziehbar, anhand welcher Kriterien die globale Beurteilung, ob die Anzeichen und Symptome der TB abgeklungen waren oder nicht, erfolgte. Es konnten keine Kriterien dafür in den Studienunterlagen identifiziert werden.</p> <p><u>Anmerkung Janssen-Cilag (7):</u></p> <p>Während der Rekrutierung der Kohorte 2 waren die Protokolländerung 2 (25. April 2016) und anschließend die Änderung 3 (7. Dezember 2016) und Änderung 4 (13. Juni 2017) in Kraft. Ein fünftes Protokollamendment wurde am 8. November 2018 (d. h. nachdem alle Probanden in Kohorte 2 eingeschlossen waren) eingeführt. Der statistische Analyseplan (SAP) für die primäre Analyse der Kohorte 2 zu Woche 24 (7. März 2019) wurde daraufhin aktualisiert, um den Änderungen an der Definition der Endpunkte der TB-Behandlung und der statistischen Methodik aus Protokolländerung 5 gerecht zu werden.</p> <p>Erhebung der klinischen Symptome der TB <u>vor Protokolländerung 5:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die klinischen Symptome der TB wurden vor Protokolländerung 5 in der Kohorte 2 zu Baseline als Bestandteil der Krankengeschichte (Anamnese) durch den Prüfarzt erhoben und liegen somit für alle Probanden vor (8). • Nach Baseline wurde im eCRF im Rahmen der umfassenden Tuberkulose-Beurteilung (Investigator Global Assessment form) zu Woche 4, 12, 24 und 120 festgehalten, ob Anzeichen und 	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Abklingen der klinischen TB-Symptomatik</i></p> <p>Das Abklingen der TB-Symptomatik sollte in Orientierung an einem Consensus Statement durch das ärztliche Prüfpersonal beurteilt werden. Obwohl eine Fremdeinschätzung der Symptomatik nicht <i>per se</i> patientenrelevant ist, stellt das Abklingen der TB-Symptomatik einen relevanten Aspekt einer Heilung dar.</p> <p>Es wurde zu Woche 24 zusammengefasst in „vollständig abgeklungen“, „teilweise abgeklungen“ und „nicht abgeklungen“, wobei unklar bleibt, wie die Kategorisierung konkret zustande kam. Ein standardisiertes Vorgehen mit <i>a priori</i> definierten Kriterien zur Einteilung war bei der multizentrischen Studie nicht vorgesehen. Die systematische Erhebung der einzelnen Symptome in den eCRFs wurde erst nachträglich mit Amendment 5 des Studienprotokolls aufgenommen. Vor dieser Protokolländerung wurden die Symptome laut Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers</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>Symptome einer TB-Erkrankung abgeklungen oder nicht abgeklungen waren (9). Es gab keine Vorgabe, wie die drei Kategorien „nicht abgeklungen“, „teilweise abgeklungen“ und „abgeklungen“ zu definieren sind. Die Bewertung und Einstufung lag im Ermessen des Prüfarztes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor Protokolländerung 5 wurden zu diesen Zeitpunkten (Woche 4, 12, 24 und 120) im eCRF die TB-spezifischen Symptome nicht einzeln erfasst. Allerdings stand im Protokoll, welches vor Protokolländerung 5 in Kraft war, ein Hinweis für die umfassende Tuberkulose-Beurteilung: <i>Der Prüfarzt beurteilt das Abklingen der Anzeichen und Symptome der TB-Erkrankung (z. B. Fieber, Husten, ...) (ggf. einschließlich des Nachweises einer radiologischen Verbesserung).</i> (8) Der Prüfarzt dokumentierte dafür in seinen Quelldokumenten (Source documents), ob ein Anzeichen oder Symptom zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt vorhanden oder nicht vorhanden war. • Das Abklingen der TB-Symptome wurde nach Baseline somit im Rahmen der umfassenden TB-Beurteilung für alle Probanden durch den Prüfarzt evaluiert. <p>Erhebung der klinischen Symptome der TB <u>nach Protokolländerung 5:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mit Protokolländerung 5</u> wurde im eCRF eine separate Seite „Assessment of Signs and Symptoms“ neu eingeführt, auf der jedes einzelne Symptom als <i>vorhanden</i> oder <i>nicht vorhanden</i> 	<p>zwar erfasst; zu Baseline liegen jedoch nicht für alle Patientinnen und Patienten Daten vor. Aufgrund der unklaren Operationalisierung kann der Endpunkt nicht bewertet werden.</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>bewertet werden soll (Assessment of Signs and Symptoms form). Insgesamt sind 10 Symptome aufgelistet, die als vorhanden oder nicht vorhanden zu bewerten sind (10).</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Erhebung dieser Anzeichen und Symptome im eCRF ist fortan bei Screening und zu Woche 4, 8, 12, 24, 48 und 120 geplant (11). <p>Auswertung für den CSR der Kohorte 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Da die Prüferärzte die Anzeichen und Symptome der TB-Erkrankung für Woche 4, 12, 24 (und ggf. für Woche 120) in den Quelldokumenten aufgezeichnet hatten, wurde es als angemessen erachtet, dass die Prüfzentren die eCRF-Formulare für diese Zeitpunkte für die Anzeichen und Symptome mit den in den Quelldokumenten verfügbaren Informationen ausfüllen, sobald der neue eCRF nach Protokolländerung 5 verfügbar war. Im CSR der Kohorte 2 konnten dadurch die Ergebnisse für die einzelnen Anzeichen und Symptome für den Endpunkt „Abklingen der TB-Symptomatik“ nachträglich im eCRF dokumentiert, dargestellt werden. <p>Die umfassende Globale TB-Beurteilung (Kombination aus Abklingen der klinischen Anzeichen und Symptomatik und die Verbesserung radiologischer Kriterien) fragt nach der Beurteilung/Einschätzung der TB-Erkrankung durch den Untersucher als entweder <i>abgeklungen</i>, <i>teilweise abgeklungen</i> oder <i>nicht abgeklungen</i>. Da der Untersucher den Stand der TB (Heilung) nach Seddon et al. beurteilen soll, wurde nach</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>seiner Einschätzung (als abgeklungen, teilweise abgeklungen oder nicht abgeklungen) der drei relevanten Parameter (Radiologie, Anzeichen & Symptome und Mikrobiologie, falls zutreffend) gefragt. Es gibt keine Definition für <i>teilweise abgeklungen</i> und es wurde dem Untersucher überlassen, dies zu interpretieren. Im Falle von Unstimmigkeiten würden Rückfragen gestellt, aber der Untersucher könnte nach seinem klinischen Urteilsvermögen beurteilen, wobei das gesamte klinische Bild berücksichtigt wird.</p> <p>Fazit:</p> <p>Da die Prüfarzte die Anzeichen und Symptome der TB-Erkrankung für Woche 4, 12, 24 (und ggf. für Woche 120) in den Quelldokumenten aufgezeichnet hatten, wurde es als angemessen erachtet, dass die Prüfzentren die eCRF-Formulare für diese Zeitpunkte für die Anzeichen und Symptome mit den in den Quelldokumenten verfügbaren Informationen ausfüllen, sobald der neue eCRF verfügbar war. Im CSR der Kohorte 2 konnten dadurch die Ergebnisse für die einzelnen Anzeichen und Symptome für den Endpunkt „Abklingen der klinischen TB-Symptomatik“ dargestellt werden.</p> <p>Dennoch gab es bei der umfassenden Globalen TB-Beurteilung keine präzise Beschreibung, wie der Prüfarzt „<i>abgeklungen, nicht abgeklungen und teilweise abgeklungen</i>“ einzuordnen hatte.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag International NV. *SIRTURO® 100 mg Tabletten Fachinformation*. Stand: März 2021. 2021. <http://www.fachinfo.de>.
2. LAUER-FISCHER GmbH. *LAUER-TAXE® Online 4.0. Datenbankabfrage*. Stand: 15.07.2021. 2021 [13.07.2021].
3. WHO. *The shorter MDR-TB regimen*. 2016 [21.07.2021]. http://www.who.int/tb/Short_MDR_regimen_factsheet.pdf.
4. WHO. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. Geneva. 2019 [21.07.2021]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>.
5. European Medicines Agency (EMA). *CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. SIRTURO. Procedure No. EMEA/H/C/002614/X/0036/G. 28 January 2021* 2021.
6. Robert Koch-Institut (RKI). *FREISTELLUNG VON RESERVEANTIBIOTIKA VON DER NUTZENBEWERTUNG NACH § 35A SGB V. NICHT ABSCHLIEßENDE LISTE VON MULTIRESENTENTEN BAKTERIELLEN KRANKHEITSERREGERN UND KRITERIEN ZUR EINORDNUNG EINES ANTIBIOTIKUMS ALS RESERVEANTIBIOTIKUM NACH §35A ABSATZ 1 SGB V*. Stand: 15.02.2021. 2021 [21.07.2021]. https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf.
7. Janssen Research & Development. *Clinical Study Report. Cohort 1 Week 24 Primary Analysis. A Phase 2, Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With a Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for the Treatment of Children and Adolescents 0 Months to <18 Years of Age Who Have Confirmed or Probable Pulmonary MDR-TB*. 21 October 2019. TMC207-C211. 2019.
8. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol Amendment 4. A Phase 2, Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With a Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for the Treatment of Children and Adolescents 0 Months to <18 Years of Age Who Have Confirmed or Probable Pulmonary MDR-TB. Protocol TMC207-C211; Phase 2. TMC207 (bedaquiline)*. 13 June 2017. 2017.
9. Janssen Research & Development. *CRF TMC207-TIDP59-C211 Version 6.0*. October 13, 2017. 2017.
10. Janssen Research & Development. *CRF TMC207-TIDP59-C211 Version 7.00*. November 5, 2018. 2018.
11. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol Amendment 5. A Phase 2, Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With a Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications*

for the Treatment of Children and Adolescents 0 Months to <18 Years of Age Who Have Confirmed or Probable Pulmonary MDR-TB. Protocol TMC207-C211; Phase 2. 8 November 2018. 2018.

5.2 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.7.2021
Stellungnahme zu	Bedaquilin (Sirturo®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

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 1. Juli 2021 eine von der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Bedaquilin (Sirturo®) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Bedaquilin ist zugelassen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose, 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.</p> <p>Das neue Anwendungsgebiet umfasst dabei Kinder im Alter zwischen 5 bis 11 Jahren. Die Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer einarmigen Phase-II-Studie. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (z.B. Abklingen der klinischen TB-Symptomatik, Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der</p>	<p>Für Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie zur Behandlung von Kindern (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin zusammengestellt werden kann, liegen auf Basis der Kohorte 2 der Studie C211 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Studie C211 traten keine Todesfälle auf.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und vor dem Hintergrund der Therapiesituation einer multiresistenten Infektionskrankheit auch vom besonderen gesellschaftlichen Stellenwert. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nicht-berücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA wider-spricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse</p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Endpunkte „Erregerfreiheit im Auswurf“ und „Abklingen der TB-Symptomatik (beurteilt durch ärztliches Prüfpersonal)“ erfasst.</p> <p>Aufgrund von Limitationen hinsichtlich der Operationalisierung, des einarmigen Studiendesigns, der geringen Fallzahl und der für dieses Anwendungsgebiet kurzen Beobachtungsdauer des vorliegenden Datenschnitts von 24 Wochen sind die Endpunkte nicht bewertbar. Aus den Daten zur Morbidität lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>Es wurden weiterhin keine Daten zur Lebensqualität erhoben.</p> <p>Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>Aufgrund fehlender vergleichender Daten, der kurzen Studiendauer und dem hohen Verzerrungspotential der einarmigen Studie C211 stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Bedaquilin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u> Für die vorgelegte Studie C211 liegt aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Des Weiteren ist die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der geringen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fallzahl, der geringen Anzahl an auswertbaren Fällen sowie der für dieses Anwendungsgebiet kurzen Beobachtungsdauer eingeschränkt. Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.


Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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:

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

Datum	22.07.2021
Stellungnahme zu	Sirturo® (Bedaquilin, neues Anwendungsgebiet: Multiresistente pulmonale Tuberkulose, 5 bis 11 Jahre)
Stellungnahme von	 <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.</p> <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)</p> <p>Für den Vorstand: Dr. med. Markus Bickel Nürnberger Str. 16 10789 Berlin</p> <p>Fon: 030 – 398 01 93 - 0 Fax: 030 – 398 01 93 - 20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de</p>

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>Bedaquilin hat die Therapie der multiresistenten (MDR) und extensiv resistenten (XDR) Tuberkulose (TB) in den letzten Jahren weltweit revolutioniert. Bis zur Verfügbarkeit von Bedaquilin bestand die Therapie der MDR- und XDR-Tuberkulose aus einer mindestens fünf, meistens sechs, manchmal einer sieben-fachen Therapie. Einige dieser Substanzen mussten täglich intramuskulär (Capreomycin, Amikacin oder Gentamycin) über acht Monate oder sogar mehrfach täglich intravenös (Imipenem, Amoxillin/Clavulansäure) über 20-24 Monate appliziert werden. Hierzu war die Anlage eines dauerhaften, sicheren Zugangs zu den Venen (wie zum Beispiel auch für eine Chemotherapie) nötig. Ein solcher Zugang ist z. B. ein sogenannter Port-Katheter, besteht aus einem Katheter, der in die obere Hohlvene eingeführt unter der Haut unterhalb des Schlüsselbeins platziert werden kann. Solche Ports müssen operativ angelegt werden, sind aufwendig in der Pflege und führen nicht selten zu weiteren Komplikationen durch Infektionen und Verschleppung von Hautkeimen.</p> <p>In Deutschland ist die MDR- und XDR-Tuberkulose bei Kindern erfreulicherweise selten, sodass hier kaum aussagekräftige Studien möglich sind. Aus Sicht der Ärzteschaft kann jedoch grundsätzlich festgehalten werden, dass Bedaquilin die Therapie vollkommen revolutioniert und bedeutend vereinfacht hat.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Bedaquilin (Sirturo). Bedaquilin hat eine Zulassung als Orphan Drug und wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.</p> <p>Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Kinder (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann.“</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie C211, in der Kinder mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB mit Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie über einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt wurden (Kohorte 2).</p> <p>Es liegen Daten zu Mortalität, Morbidität und unerwünschten Ereignissen vor, Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. In der Studie C211 traten keine Todesfälle auf. Aus den Daten zur Morbidität und den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>Es wird zusammenfassend für Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie bei der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose bei Kindern im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</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:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie

Datum	19.07.2021
Stellungnahme zu	Bedaquilin (Sirturo) im Alter von 5-11 Jahren
Stellungnahme von	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (Dr. Folke Brinkmann)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Folke Brinkmann für die Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Notwendigkeit der Erweiterung der Zulassung zur Kombinationstherapie der multiresistenten Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen von 5-11 Jahren</p> <p><i>In der Altersgruppe der 5-11-jährigen ist eine multiresistente pulmonale Tuberkulose in Deutschland selten (< 10 Fälle/Jahr im RKI dokumentiert) (1).</i></p> <p><i>Auch für diese Patienten sollte jedoch eine WHO konforme und mit den internationalen Empfehlungen kongruente Therapie der MDR- TB möglich sein, die Bedaquilin als Teil der Kombinationstherapie empfiehlt (5)</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Evidenztransfer aufgrund Vergleichbarkeit des Krankheitsbildes der Tuberkulose bei Jugendlichen und Erwachsenen</p> <p><i>In der Altersgruppe von 5-11 Jahren ist das Krankheitsbild der Tuberkulose mit dem der Erwachsenen und Jugendlichen auch bei partiell unterschiedlicher klinischer Ausprägung prinzipiell vergleichbar (2)</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Folke Brinkmann für die Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP)

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. 115, Tabelle 4-58 (14)	<p>Anmerkung: Zusammenfassend wird der Endpunkt vorteilhaftes Behandlungsergebnis in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant bewertet. Der Endpunkt wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><i>Vorschlag:</i> <i>Der Endpunkt vorteilhaftes Behandlungsergebnis wird vorläufig nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</i></p>	<p>Basis der Nutzenbewertung ist die einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie C211, in der Kinder mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB mit Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie über einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt wurden (Kohorte 2).</p> <p>Es liegen Daten zu Mortalität, Morbidität und unerwünschten Ereignissen vor, Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. In der Studie C211 traten keine Todesfälle auf. Aus den Daten zur Morbidität und den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>Es wird zusammenfassend für Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie bei der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose bei Kindern im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
	<p>Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Bedaquilin (Sirturo) bei Kindern und Jugendlichen zwischen 5-11 Jahren:</p> <p>Infektionen mit multiresistenten Tuberkuloseerregern (MDR TB) nehmen weltweit zu (1, 5). Kinder und Jugendliche haben ein den Erwachsenen vergleichbares Risiko, eine pulmonale</p>	<p>Für Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie zur Behandlung von Kindern (im Alter von 5 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin zusammengestellt werden kann, liegen auf Basis</p>

Stellungnehmer: Dr. Folke Brinkmann für die Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP)

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>Tuberkulose oder extrapulmonale Tuberkulose mit multiresistenten Erregern zu entwickeln (2).</p> <p>Ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung einer infektiösen Tuberkulose mit einem resistenten Erreger besteht darin, dass eine sonst im Vorfeld empfohlene präventive Therapie mit Isoniazid und Rifampicin bei TB Infektion ohne Hinweis auf Organmanifestation (LTBI, latente Infektion durch <i>Mykobakterium tuberculosis</i>) bei resistenten Erregern nicht wirksam ist (3,4).</p> <p>Die aktuelle AWMF Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland empfiehlt bei einer Tuberkuloseerkrankung durch multiresistente Erreger eine nach Resistenzprofil des Erregers erstellte kontinuierliche Kombinationstherapie mit mindestens 4 sensibel getesteten Medikamenten über 12-18 Monate nach erster negativer Kultur. In den Empfehlungen sind momentan noch Fluorchinolone, Aminoglykoside, Linezolid, PAS, Clofazimine und Protionamid als bevorzugte Medikamente angegeben. In aktuelleren Empfehlungen (8,12) werden nun aber Aminoglykosid-freie Schemata, z.T. auch mit kürzerer Dauer favorisiert, da bei mehrmonatiger Anwendung von Aminoglykosiden bei Kindern und Jugendlichen in bis zu 30% irreversible Hörminderungen beobachtet wurden. In</p>	<p>der Kohorte 2 der Studie C211 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Studie C211 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Endpunkte „Erregerfreiheit im Auswurf“ und „Abklingen der TB-Symptomatik (beurteilt durch ärztliches Prüfpersonal)“ erfasst.</p> <p>Aufgrund von Limitationen hinsichtlich der Operationalisierung, des einarmigen Studiendesigns, der geringen Fallzahl und der für dieses Anwendungsgebiet kurzen Beobachtungsdauer des vorliegenden Datenschnitts von 24 Wochen sind die Endpunkte nicht bewertbar. Aus den Daten zur Morbidität lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>Es wurden weiterhin keine Daten zur Lebensqualität erhoben.</p> <p>Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>Aufgrund fehlender vergleichender Daten, der kurzen Studiendauer und dem hohen Verzerrungspotential der einarmigen Studie C211 stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Bedaquilin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des</p>

Stellungnehmer: Dr. Folke Brinkmann für die Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP)

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>diesem Kontext wird auch ein „off-label use“ von Bedaquilin bei MDR oder Vorstufen der XDR (extensively drug-resistant) Tuberkulose empfohlen (6,7,8,9)</p> <p>Die randomisierte Phase 2b Studie (C208) zeigte die Wirksamkeit von Bedaquilin in der Kombinationstherapie der MDR Tuberkulose bei Erwachsenen (11) und führte zusammen mit weiteren Studiendaten zur Zulassung des Medikamentes in Deutschland. In einer einarmigen Phase II Zulassungsstudie (C211, Kohorte 2) wurden nun zusätzlich 15 Kinder und Jugendliche im Alter von 5-10 Jahren mit pulmonaler MDR Tuberkulose unter Therapie mit MDR-Standardregimen (Sockeltherapie) und Bedaquilin über 24 Wochen untersucht (12,13). Schwerwiegende Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten, traten nicht auf. Bei den Patienten mit initialem Erregernachweis im respiratorischen Sekret kam es zur Sputumkonversion während der 24 Wochen dauernden Therapiephase, bei den Patienten ohne initialen Erregernachweis in der Interimsanalyse zur zumindest teilweisen Besserung der TB Symptomatik.</p> <p>Zusammenfassend empfiehlt die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) den Nutzen von Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie für MDR-Tuberkulose bei Kindern und Jugendlichen von 5-11 Jahren als erheblich</p>	<p>Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u> Für die vorgelegte Studie C211 liegt aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Des Weiteren ist die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl, der geringen Anzahl an auswertbaren Fällen sowie der für dieses Anwendungsgebiet kurzen Beobachtungsdauer eingeschränkt. Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Folke Brinkmann für die Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP)

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)
	einzustufen, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.	

Literaturverzeichnis

1. Brodhun B., Altmann D., Hauer B. et al. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2018. In. Berlin: Robert Koch Institut; 2019
2. Feiterna-Sperling C, Brinkmann F, Adamczick C, Ahrens F, Barker M, Berger C, et al. [Consensus-based guidelines for diagnosis, prevention and treatment of tuberculosis in children and adolescents - a guideline on behalf of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI)]. *Pneumologie* 2017;71(10):629-680.
3. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC et al. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 1018-1032 37.
4. Nicol MP, Zar HJ. New specimens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB: progress and prospects. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 16-21
5. WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2018 update. In. Geneva, Switzerland; 2018
6. The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. Management of Drug Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide,. In. Third Edition ed. Boston: USA; March 2019 274. European Centre
7. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA et al. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 449-456 276.
8. Huynh J, Marais BJ. Multidrug-resistant tuberculosis infection and disease in children: a review of new and repurposed drugs. *Ther Adv Infectious Dis* 2019; 6: 1-16
9. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur Respir J* 2016; 48: 938-943 279.
10. Seddon JA, Perez-Velez CM, Schaaf HS, Furin JJ, Marais BJ, Tebruegge M, et al. Consensus statement on research definitions for drug-resistant tuberculosis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2013;2(2):100-109.
11. World Health Organization (WHO). Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children; 2nd edition [online]. 03.2014. Genf (SUI): WHO; 2014. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: https://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/.
12. 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Bedaquilin vom 15. April 2019 [online]. 2019. [Zugriff: 28.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2903/2019-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Bedaquilin-D-433.pdf.
13. Janssen-Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Bedaquilin (Sirturo®). Modul 3 A: Teil der Kombinationstherapie bei Kindern und Jugendlichen

von fünf bis elf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [unveröffentlicht]. 2021.

14. Janssen-Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Bedaquilin (Sirturo®). Modul 4 A: Teil der Kombinationstherapie bei Kindern und Jugendlichen von fünf bis elf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [unveröffentlicht]. 2021

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Bedaquilin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. August 2021

von 13.30 Uhr bis 13.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma Janssen-Cilag GmbH:

Herr Dr. Möller

Frau Dr. Perings

Herr Dr. Sindern

Frau Theisen

Angemeldete Teilnehmende der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (Dr. Folke Brinkmann):

Frau Dr. Brinkmann

Angemeldete Teilnehmende des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer heute letzten Anhörung begrüßen. Wir haben eine Anhörung nach § 35 a Absatz 3 Satz 2 SGB V zu Bedaquilin zur Behandlung von pädiatrischen Patienten, fünf Jahre bis weniger als zwölf Jahre, als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose. Wir haben eine mündliche Anhörung zur Nutzenbewertung des G-BA vom 1. Juli 2021. Stellung genommen haben Janssen-Cilag, die Fachgesellschaft für Pädiatrische Pneumologie GPP, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter dagnä und der vfa, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses. Herr Professor Hecken als Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel kann heute nicht anwesend sein. Ich bin im Unterausschuss Arzneimittel sein Vertreter.

Wir müssen, da wir Wortprotokoll führen, wie immer in solchen Fällen die Anwesenheitsliste formell feststellen. Das will ich hiermit tun. Vom pU sollten Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Perings, Frau Theisen und Herr Dr. Möller anwesend sein. Für die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie ist Frau Dr. Brinkmann da und vom vfa den ganzen Tag schon Herr Dr. Rasch.

Wir beginnen die Anhörung ja immer mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. – Damit beginnen Sie, Herr Dr. Sindern, ist das richtig?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Das mache ich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann erteile ich Ihnen hiermit auch das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst noch einmal vielen Dank für die Möglichkeit zu kurzen einleitenden Worten. Wir wollen heute zu Bedaquilin in dem vorliegenden Anwendungsgebiet noch eine kurze Anmerkung machen. Bevor ich dazu komme, möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und den Kollegen vorstellen. Für das Dossier und die heutigen Fragen dazu ist Frau Theisen verantwortlich, Gesundheitsökonomin aus der Abteilung Marktzugang. Frau Dr. Perings und Herr Dr. Möller sind Mediziner und heute für die medizinischen Fragen zuständig. Mein Name ist Jörn Sindern; 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 häufigsten Todesursachen. Insbesondere Patienten mit einer MDR-TB haben nicht nur ein hohes Risiko einer langwierigen und stark belastenden Erkrankung; sie haben auch ein hohes Risiko, an dieser Erkrankung zu versterben.

Im Gegensatz zur hohen weltweiten Inzidenz ist die Häufigkeit der MDR-TB in Deutschland gering. Insbesondere in der Population der Fünf- bis Elfjährigen – um die geht es hier ja heute – gehen wir von einer Inzidenz von 0 bis 1 Patient aus, wie im Dossier dargestellt. Wenn aber doch der Fall auftritt, dass ein Kind an einer MDR-TB erkrankt, ist es der Krankheitsbelastung mit etwaiger Isolation und zusätzlich dem Risiko von Gedeih- und Entwicklungsstörungen ausgesetzt. Dann muss individuell für jedes Kind eine geeignete Kombinationstherapie aus vier oder fünf sensibel getesteten Substanzen gefunden werden. Fast alle der derzeit bei Kindern mit MDR-TB eingesetzten Wirkstoffe haben keine Zulassung im hier betrachteten Anwendungsgebiet, und es gibt im Übrigen keine belastbaren Daten zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern. Damit sind gegebenenfalls die derzeit laut deutscher S2k-Leitlinie für Kinder und Jugendliche bei MDR-TB verfügbaren antituberkulotischen Therapien als individuelle Heilversuche bei Kindern einzustufen.

Es besteht also nicht nur ein dringender Bedarf an wirksamen Medikamenten, die das Therapiespektrum in dieser besonderen Situation entsprechend erweitern können, sondern es fehlt generell an Evidenz. Auch wenn, wie wir im Dossier eingeräumt haben, die hier vorgelegten Daten nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens geeignet sind, liefert die Studie C211 wertvolle Evidenz. Die Zulassungsbehörden konnten darauf zu einer Beurteilung der Sicherheit, basierend auf die Pharmakokinetik zur Einschätzung der Wirksamkeit, und so zu einer Zulassung kommen. Mit der Zulassung und der Verfügbarkeit des hoch wirksamen Medikamentes ist damit in dieser besonderen Situation ein Beitrag zu einer besseren Versorgung für Kinder verbunden. – Damit will ich auch schon schließen. Vielen Dank noch einmal.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Stellungnahme. – Ich habe gleich zu Anfang eine Frage an Frau Dr. Brinkmann: Wie wird der Stellenwert von Bedaquilin im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern von fünf bis elf Jahren mit MDR-TB im klinischen Bereich eingeschätzt? Das interessiert mich einmal.

Frau Dr. Brinkmann (GPP): Die deutschsprachige AWMF-Leitlinie empfiehlt Bedaquilin noch gar nicht für den Einsatz von Kindern und Jugendlichen. Das liegt aber daran, dass sie aus dem Jahr 2016 stammt, im Endeffekt 2017 ratifiziert, als wir noch überhaupt keine oder noch viel, viel weniger Daten zur Anwendung von Bedaquilin in dieser Altersgruppe hatten. Die WHO, die in der Zwischenzeit ihre Empfehlungen zweimal überarbeitet hat, empfiehlt es tatsächlich jetzt auch für den Einsatz bei MDR-TB, zumindest bis zum Kleinkindalter. Die Aktualisierung der AWMF-Leitlinie beginnt jetzt gerade; das wird auch in der neuen Empfehlung auftauchen.

Man muss sagen – das zeigt uns gar nicht unbedingt die jetzige Auswertung der Herstellerstudie, sondern zeigen eigentlich der Beobachtungen aus weltweiten Therapien –, dass Bedaquilin ein effektives Add-on-Medikament ist, das uns hilft, andere Medikamente einzusparen, von denen wir wissen, dass sie in der langen Anwendungszeit häufig bleibende, irreversible Nebenwirkungen auf den wachsenden Organismus haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Brinkmann. – Gibt es aus der Runde des Unterausschusses Arzneimittel Fragen? Wer möchte? – Frau Afraz von der KBV.

Frau Afraz: Ich habe auch eine Frage an Sie, Frau Dr. Brinkmann. Wir würden erstens gerne wissen, welchen Stellenwert die Erregerfreiheit im Auswurf bei diesem doch jungen Patientenkollektiv hat, und zweitens, wie oft Sie dies eigentlich in praxi messen, um da sichere Aussagen treffen zu können. Abschließend nenne ich noch meine dritte Frage, anhand welcher Kriterien Sie letztendlich die Entisolierung dieser ganz jungen Patienten empfehlen, eine Frage, die bestimmt nicht einfach zu beantworten ist. Aber ich wollte den Einblick aus der Praxis erfragen. – Danke schön vorab.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Brinkmann, bitte.

Frau Dr. Brinkmann (GPP): Vielen Dank. Das sind ganz essenzielle Fragen, um auch einschätzen zu können, wie wir denn dieses Medikament jetzt in dieser Altersgruppe überhaupt bewerten können; denn das klassische Outcome-Kriterium, nämlich Sputum-negative Proben wie im Sputum von pulmonal erkrankten Erwachsenen, haben wir bei diesen Kindern in der Mehrzahl der Fälle nicht. Sie haben wahrscheinlich auch schon in dieser kleinen Gruppe gesehen, dass tatsächlich nur ein kleiner Teil der Kinder und beginnenden Jugendlichen in diesem Alter überhaupt eine ausreichend große Erregerlast hat, um diese auch im Sputum nachweisen zu können. Noch dazu ist ein Anteil von 40 bis 60 bzw. 70 Prozent auch in der Kultur nicht positiv. Das heißt, wir können den Erregernachweis als Diagnosekriterium nicht nutzen, und wir können ihn dann natürlich erst recht nicht als Therapieerfolgskriterium nutzen, weil wir ihn schon initial nicht gefunden haben.

Das heißt, wir basieren unsere Therapieentscheidung und auch unser Therapie-Outcome sehr viel auf sogenannten klinischen Parametern. Das ist natürlich schwierig, und das ist häufig ein Puzzlespiel aus zum Ersten wirklich klinischer Besserung: Geht es dem Kind besser, hat es kein

Fieber mehr, kann es besser wieder zunehmen, hat es keine Schmerzen mehr, wenn das vorher vorlag? Zum Zweiten: Sieht man in der radiologischen Diagnostik Veränderungen, gehen Veränderungen im Röntgenbild oder im Ultraschall zurück? Zum Dritten sehen wir laborchemisch: Bessern sich, wenn man initial zum Beispiel erhöhte Entzündungsparameter hatte, Anämieparameter und andere Dinge? Das ist für uns gängig; anders können wir es auch gar nicht machen. Natürlich ist es immer relativ schwierig, dies für eine Arzneimittelstudie klar zu definieren.

Die Patienten werden folgerichtig bei uns natürlich auch nur dann isoliert, wenn wir einen Hinweis darauf haben, dass sie eine infektiöse Tuberkulose haben, das heißt tatsächlich einen Erregernachweis in respiratorischen Sekreten, vor allen Dingen im Sputum. Das ist bei uns ein sehr geringer Anteil der Patienten. Bei den Patienten mit Verdacht auf eine resistente Tuberkulose würden wir natürlich vorsorglich sehr viel großzügiger isolieren, bis wir da sicher sind, dass wir keinen Nachweis führen. Ansonsten isolieren wir bei der sensiblen Tuberkulose, wenn wir negatives Sputum haben und die Patienten nicht massiv husten, sie tatsächlich nicht komplett.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Brinkmann. – Frau Teupen von der Patientenvertretung. – Bitte schön.

Frau Teupen: Wir haben noch eine Frage zur TB-Symptomatik, die von der FB Med aus methodischen Gründen nicht dargestellt wurde. Vielleicht kann der Unternehmer noch einmal erläutern, warum es ein Problem mit dem Protokollamendment gab. Die Symptomatik ist ja dann, wie wir gerade gehört haben, von entscheidender Bedeutung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Um das zu beantworten, hat sich Frau Theisen gemeldet. – Frau Theisen, bitte.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Ich würde gerne auf die Fragen zur TB-Symptomatik und den Endpunkt zum Abklingen der TB-Symptomatik eingehen. Wie Sie gerade schon gesagt haben, Frau Teupen, fand die Rekrutierung der Kohorte 002 unter Protokollamendment III und IV statt. Während die Kohorte 002 aber noch lief, kam Protokollamendment V dazu. Dort hat sich die Erhebung der TB-Symptomatik geändert. Ab dann wurden im eCRF systematisch die klinischen Symptome abgefragt – es sind zehn an der Zahl –, und es wurde abgefragt, ob die Symptome abgeklungen, nicht abgeklungen oder teilweise abgeklungen waren. Dies fand vorher so im eCRF nicht statt. Allerdings haben die Prüfarzte im Rahmen ihrer Quelldokumente, den sogenannten Source Documents, schon vor Protokollamendment V notiert, ob die Symptome abgeklungen sind oder nicht, sodass wir es als angemessen erachtet haben, diese Informationen nachträglich zur Auswertung zu nutzen. Das Einordnen der klinischen Symptome als abgeklungen oder nicht abgeklungen bzw. vorhanden/nicht vorhanden liegt im Ermessen des Prüfarztes, soll sich aber an dem Consensus Statement von Seddon et al. orientieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Auskunft. – Jetzt ist Herr Kulig vom Fachbereich Medizin im G-BA dran. – Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Ich hatte eine Frage, die genau in diese Richtung ging; von daher haben Sie, Frau Theisen, das Meiste schon beantwortet.

Nur noch eine kurze Nachfrage. Da Frau Brinkmann auch gesagt hat, dass wegen der Schwierigkeit des Erregernachweises, gerade weil die klinischen Anzeichen zur Beurteilung doch sehr wichtig sind, wie das Ansprechen bzw. der Verlauf ist, noch folgende Frage an Sie, Frau Theisen: Als dieses Amendment, also der eCRF noch nicht vorhanden war, wurde das irgendwie in den Quelldokumenten erfasst, aber da waren nicht die zehn Symptome gelistet und vorgegeben? Also, der Prüfarzt konnte manche nennen, aber nicht zwangsläufig zu jedem der zehn Symptome ein Ja und Nein?

Außerdem: Wurden diese Angaben retrospektiv von den Prüfern, als der eCRF eingeführt wurde, dann aus den Dokumentationen übertragen, also so gut, wie die Dokumentationen vorlagen? Hat man sich das so vorzustellen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kulig. – Frau Theisen, Sie sind direkt angesprochen.

Frau Theisen (Janssen): Ich würde gerne zuerst auf die zweite Frage eingehen: Ja, Sie haben recht, die Daten lagen vor und wurden dann später, nachdem diese neue Seite im eCRF nach Protokolländerung V ergänzt war, vom Studienpersonal nachträglich eingetragen, basierend auf den Quelldokumenten der Prüfer. Da die Prüfer angehalten waren, laut Protokoll die Symptome basierend auf diesem Consensus Statement von Seddon et al. zu notieren und zu bewerten, sind die Symptome dort auch notiert worden, sodass ein Übertrag hier möglich war. Insgesamt war ja auch im eCRF vor Protokolländerung das Abklingen der Symptome schon aufgenommen, allerdings nicht in diesem Detailgrad der zehn verschiedenen Symptome, sondern nur allgemein als „abgeklungen“, „nicht abgeklungen“ oder „teilweise abgeklungen“.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank.

Herr Kulig: Ich hätte noch eine kurze Nachfrage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wunderbar, Herr Kulig, bitte schön.

Herr Kulig: Danke. – Wie viele Prüfer waren denn involviert? Die Frage zielt ein bisschen auf Folgendes ab: Sie haben ja gesagt, es war nicht vorgegeben, wie das „abgeklungen/nicht abgeklungen“ definiert war. Wie unterschiedlich können denn die Prüfer beurteilen bzw. wie viele Prüfer waren es in der Studie?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Theisen.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Wir hatten insgesamt drei Studienzentren. Bei der Kohorte 002 waren es aber nur zwei Studienzentren, die tatsächlich auch Patienten eingeschlossen hatten, die zur MITT-Population gehörten. Somit war die Anzahl an Prüfern hier gering. Daher würde ich sagen, dass auch die Unsicherheit entsprechend gering war.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Ist damit Ihre Frage beantwortet, Herr Kulig?

Herr Kulig: Ja.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Weitere Fragen. – Keine mehr? – Doch. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich will noch die Bitte an den pU richten, dass Sie kurz etwas zu den Ergebnissen bei den Symptomen sagen, die wir jetzt im Nutzenbewertungsbericht nicht haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Wieder Frau Theisen. – Bitte schön, Frau Theisen.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Die Ergebnisse zum Abklingen der einzelnen Symptome haben wir im Nutzendossier für die Patienten zu den Zeitpunkten dargestellt, die wir auch darstellen konnten. Man muss hier bedenken, dass vor Protokolländerung V die Zeitpunkte auch noch andere waren als nach Protokolländerung V. Aber dort haben wir die einzelnen Symptome aufgelistet, und dort steht auch, ob sie präsent oder nicht präsent sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ist damit Ihre Frage beantwortet, Frau Teupen?

Frau Teupen: Ja, fast. Sagen Sie bitte noch einmal kurz, wie die Ergebnisse waren, weil es zwar im Modul steht, aber nicht in der Nutzenbewertung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Wir haben jetzt die Daten nicht präsent im Kopf. Wir könnten jetzt nachschauen; aber ich vermute, man findet sie auch schnell im Modul 4. Aber Frau Theisen macht sich gerade auf den Weg. Vielleicht können wir gleich noch etwas dazu sagen. – So, Frau Theisen ist bereit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Theisen ist bereit; dann hat Frau Theisen jetzt auch das Wort.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Ich gehe noch einmal kurz darauf ein. Zur Woche 4 zum Beispiel können wir sehen, dass doch bei einem Großteil der Patienten, also in dem Fall 6 von 13 bzw. auch 4 von 13, sowohl anhaltender Husten als auch ein reduzierter Spieltrieb präsent war. Ebenfalls häufig war Gewichtsverlust zu vermerken.

Dann würde ich jetzt direkt auf Woche 24 springen und die Zwischenergebnisse weglassen. Dort sehen wir, dass tatsächlich bei allen Patienten die diversen Symptome nicht mehr vorhanden waren, außer bei einem Patienten tatsächlich noch der Gewichtsverlust. Aber ansonsten waren die Symptome abgeklungen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Theisen, für diese zusätzliche Darstellung. – Weitere Wortmeldungen? – Wenn das nicht der Fall ist, wenn keine weiteren Wortmeldungen vorhanden sind, dann ist die Befragung beendet. – Herr Dr. Sindern, ich gebe Ihnen gern Gelegenheit, wie das üblich ist, diese kurze Diskussion noch einmal aus Ihrer Sicht zusammenzufassen und das aus Ihrer Sicht Notwendige zu sagen. Sie haben noch einmal das Wort, bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Das war in der Tat eine kurze Anhörung. Hauptsächlich haben wir über das Amendment V gesprochen, über Sachfragen, die ich jetzt nicht noch einmal im Einzelnen zusammenfassen will. Am Anfang wurden Fragen gestellt oder thematisiert, wie der Stellenwert von Bedaquilin insbesondere global ist. Dazu möchte ich noch einmal unterstreichen, welchen Stellenwert die WHO diesem Medikament beimisst. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Sindern. – Alles, was hier gesagt ist, geht, wie Sie wissen, jetzt in die weitere Diskussion des Unterausschusses Arzneimittel ein. Sie können gewiss sein, dass alles hier wiederum bewertet wird.

Ich möchte mich bei Ihnen allen, aber vor allem bei Frau Dr. Brinkmann herzlich bedanken, dass Sie hier Rede und Antwort gestanden haben, und beende diese Anhörung. Ich wünsche allen noch eine schöne Woche und alles Gute. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 13:23 Uhr