

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bedaquilin (Sirturo[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

*Teil der Kombinationstherapie bei Jugendlichen ab
zwölf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von
30 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 8 |
| Abkürzungsverzeichnis | 9 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 13 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 14 |
| 4.2 Methodik..... | 20 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 20 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 25 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 29 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 29 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 29 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 32 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 33 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien..... | 35 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 36 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 37 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 37 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 38 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 50 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 51 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 51 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 52 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 55 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 55 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 58 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 60 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 61 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 62 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 63 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 63 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 66 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 66 |
| 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT..... | 67 |
| 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT..... | 71 |
| 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT..... | 73 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 74 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 74 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 74 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 74 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 75 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 75 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 78 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..... | 78 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 78 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 78 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 79 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 80 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 80 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 82 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 82 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 82 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 82 |
| 4.3.2.3.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 83 |
| 4.3.2.3.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 84 |
| 4.3.2.3.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken | 91 |
| 4.3.2.3.1.4 | Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 92 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 93 |
| 4.3.2.3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 93 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen..... | 111 |
| 4.3.2.3.3.1 | Mortalität – Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen | 111 |
| 4.3.2.3.3.2 | Abklingen der klinischen TB-Symptomatik – weitere Untersuchungen | 113 |
| 4.3.2.3.3.3 | Erregerstatusbezogene Endpunkte..... | 116 |
| 4.3.2.3.3.4 | Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen..... | 130 |
| 4.3.2.3.3.5 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen..... | 141 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... | 142 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 142 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 142 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 144 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 147 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 148 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 148 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 148 |

| | |
|--|------------|
| 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 149 |
| 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten | 149 |
| 4.6 Referenzliste..... | 150 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | 155 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 168 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | 172 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | 184 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | 210 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | 221 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Sockeltherapie-Regime zur Baseline ¹ in der C211 | 22 |
| Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 25 |
| Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – Studien mit alternativen Arzneimitteln..... | 27 |
| Tabelle 4-4: Übersicht über durchgeführte Literaturrecherchen..... | 31 |
| Tabelle 4-5: MGIT-auswertbare Patienten in Kohorte 1 der Studie C211 | 43 |
| Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 56 |
| Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 58 |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 60 |
| Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 61 |
| Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 62 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 64 |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 65 |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 65 |
| Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 66 |
| Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 66 |
| Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 69 |
| Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 70 |
| Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 70 |
| Tabelle 4 -19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... | 72 |
| Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>..... | 73 |
| Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 75 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 76 |
| Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 76 |
| Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 77 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 77 |
| Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 79 |
| Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 80 |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 80 |
| Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 81 |
| Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 83 |
| Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 83 |
| Tabelle 4-32: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung der systematischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Bedaquilin | 86 |
| Tabelle 4-33: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung der systematischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen für alternative Interventionen im Anwendungsgebiet | 89 |
| Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 91 |
| Tabelle 4-35: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 93 |
| Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 94 |
| Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 96 |
| Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 97 |
| Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitsspezifische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 98 |
| Tabelle 4-40: Sockeltherapien zur Baseline ¹ in Kohorte 1 (N = 15) | 104 |
| Tabelle 4-41: Vorbehandlung mit Antituberkulotika in der Kohorte 1 (N = 15)..... | 107 |
| Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen | 111 |
| Tabelle 4-43: Operationalisierung des Gesamtüberlebens - weitere Untersuchungen..... | 111 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte für Mortalität - weitere Untersuchungen..... | 112 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität zu Woche 24 - weitere Untersuchungen..... | 112 |
| Tabelle 4-46: Abklingen der klinischen TB-Symptomatik - weitere Untersuchungen..... | 113 |
| Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abklingen der klinischen TB-Symptomatik in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 114 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse zum Endpunkt Abklingen der klinischen TB-Symptomatik zu Woche 24 - weitere Untersuchungen | 115 |
| Tabelle 4-49: MGIT-auswertbare Patienten in Kohorte 1 der Studie C211 | 117 |
| Tabelle 4-50: Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf (bestätigte Kulturkonversion) - weitere Untersuchungen | 117 |
| Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für (Bestätigte) Erregerfreiheit im Auswurf in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 118 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf - weitere Untersuchungen | 119 |
| Tabelle 4-53: Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf - weitere Untersuchungen..... | 121 |
| Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 122 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24 - weitere Untersuchungen | 123 |
| Tabelle 4-56: Rückfälle - weitere Untersuchungen..... | 124 |
| Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rückfälle in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 125 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Rückfälle zu Woche 24 - weitere Untersuchungen..... | 125 |
| Tabelle 4-59: Vorteilhaftes Behandlungsergebnis - weitere Untersuchungen..... | 126 |
| Tabelle-4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vorteilhaftes Behandlungsergebnis in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.. | 128 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 24 - weitere Untersuchungen | 128 |
| Tabelle 4-62: Vorteilhaftes Behandlungsergebnis auf Patientenebene zu Woche 24..... | 129 |
| Tabelle 4-63: Sicherheit und Verträglichkeit - weitere Untersuchungen..... | 130 |
| Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 133 |
| Tabelle 4-65: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus der Studie C211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 134 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus der Studie Achar <i>et al.</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 134 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, Jegliche UE mit einem Schwellenwert $n > 1$ nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24 | 135 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24 | 137 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24 | 137 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin führen, nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24..... | 138 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Akute Pankreatitis (als SMQ) aus der Studie C211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 24 | 139 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Schwere Ereignisse der Haut (als SMQ) aus der Studie C211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 24 | 140 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber (als SMQ) aus der Studie C211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 24..... | 140 |
| Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 148 |
| Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C211 | 210 |
| Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Achar <i>et al.</i> | 218 |
| Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C211 | 222 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 4-1: Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten für erregersstatusbezogene Endpunkte in Kohorte 1 der Studie C211 | 42 |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 59 |
| Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Bedaquilin | 85 |
| Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen im Anwendungsgebiet..... | 88 |
| Abbildung 4-5: Grafische Übersicht zum Studiendesign C211 | 102 |
| Abbildung 4-6: Patientenfluss nach Status des Erregernachweises in Kohorte 1 der Studie C211 | 116 |
| Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur bestätigten Erregersfreiheit im Auswurf“ - Interimsanalyse zu Woche 24 der C211..... | 123 |
| Abbildung 4-8: Patientenfluss in der Studie C211 | 217 |
| Abbildung 4-9: Patientenfluss in der Studie Achar <i>et al.</i> | 220 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AV | Atrioventrikulär |
| BDQ | Bedaquilin |
| BMI | Body Mass Index |
| BPM | Schläge pro Minute (engl. <i>beats per minute</i>) |
| BR | Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>) |
| bzw. | beziehungsweise |
| CFZ | Clofazimin |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| cm | Zentimeter |
| CONSORT | Konsolidierte Standards für klinische Studienberichte (engl. <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>) |
| CSR | Clinical Study Report |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| d. h. | das heißt |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DMID | Division of Microbiology and Infectious Diseases |
| DOT | Direkt überwachte Medikamentengabe (engl. <i>Directly Observed Therapy</i>) |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| eGFR | Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>) |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | European Medicines Agency |
| EMB | Ethambutol |
| EU-CTR | EU Clinical Trials Register |
| FI | Fachinformation |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GG | Grundgesetz |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ggf. | gegebenenfalls |
| HR | Hazard Ratio |
| ICH-GCP | Grundsätze der guten klinischen Praxis (engl. <i>International Conference on Harmonisation – Good Clinical Practice</i>) |
| IfSG | Infektionsschutzgesetz |
| IGRA | Interferon-Gamma-Release-Assay |
| INH | Hochdosis-Isoniazid (engl. <i>Isoniazid Highdose</i>) |
| ITT | Intention to treat |
| IUATLD | Internationale Vereinigung gegen Tuberkulose und Lungenerkrankungen (engl. <i>The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i>) |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| KM | Kanamycin |
| LFX | Levofloxacin |
| MDR-TB | Multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>) |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MXF | Moxifloxacin |
| mg | Milligramm |
| MGIT | Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. <i>Mycobacteria Growth Indicator Tube</i>) |
| mITT | Modified Intention to treat |
| ms | Millisekunde |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| NRZ | Nationales Referenzzentrum |
| NTP | Nationales Tuberkulose-Programm (engl. <i>National Tuberculosis Program</i>) |
| PAS | Para-Aminosalicylsäure |
| PICO | Population, Intervention, Comparison, Outcome |
| PK | Pharmakokinetik |
| PopPK | Populationspharmakokinetik |
| prä-XDR-TB | Prä-extensiv resistente Tuberkulose (engl. <i>Pre-Extensively Drug Resistant Tuberculosis</i>) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| PT | Bevorzugte Bezeichnung (engl. <i>Preferred Term</i>) |
| PTO | Prothionamid |
| PZA | Pyrazinamid |
| QTcF | Nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall |
| RBCs/HPF | Red Blood Cells per High Power Field |
| RCT | Randomisiert kontrollierte Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RMP | Rifampicin |
| RR | Relatives Risiko |
| RR-TB | Rifampicin-resistente Tuberkulose |
| SAP | Statistical Analysis Plan |
| SGB V | Sozialgesetzbuch fünftes Buch |
| SMQ | Standardisierte MedDRA-Abfrage (engl. <i>Standardized MedDRA Query</i>) |
| s. o. | siehe oben |
| SOC | Systemorganklasse (engl. <i>System Organ Class</i>) |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TB | Tuberkulose |
| TREND | Transparente Berichterstattung von Ergebnissen aus nicht randomisierten Studien (engl. <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>) |
| u. a. | unter anderem |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UESI | Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse |
| ULN | Obere Normgrenze (engl. <i>Upper Limit of Normal</i>) |
| VerfO | Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i>) |
| WHO ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| XDR-TB | Extensiv resistente Tuberkulose (engl. <i>Extensively Drug Resistant Tuberculosis</i>) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|------------------|
| z. B. | zum Beispiel |

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Aufarbeitung von Studienunterlagen ist es, das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie bei der Behandlung von Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*, MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann, zu bestimmen.

Bei Bedaquilin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), welches als Antibiotikum in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt.

Datenquellen

Für die Informationsbeschaffung werden interne Datenbanken und Informationssysteme der Janssen-Cilag GmbH herangezogen. Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) werden systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt, die durch Suchen in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (WHO ICTRP) und auf dem Clinical Data Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem AMIS ergänzt werden. Zusätzlich wurde auf der Internetseite des G-BA gesucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Gemäß der Fragestellung sind für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bedaquilin nur solche Studien relevant, welche die entsprechend der Zulassung infrage kommende Patientenpopulation einschließen. Diese Patientenpopulation setzt sich aus Jugendlichen im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen pulmonalen MDR-TB-Erkrankung zusammen.

Relevante Studien werden im Rahmen einer dreistufigen Suchstrategie identifiziert. Im ersten Schritt wird eine Einschränkung auf randomisiert kontrollierte Studien (engl. *Randomized Controlled Trial*, RCT) mit der Intervention Bedaquilin zuzüglich Sockeltherapie (engl. *Background Regime*, BR) vorgenommen. Im zweiten Schritt wird eine Suche nach weiteren, auch nicht randomisierten Studien mit Bedaquilin zuzüglich Sockeltherapie durchgeführt. Im dritten Schritt werden Studien im Anwendungsgebiet MDR-TB bei Jugendlichen ohne Einschränkung auf eine bestimmte Intervention recherchiert. Ziel dieser Suchstrategie ist es einerseits, die bestverfügbare Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel Bedaquilin zu identifizieren. Andererseits soll untersucht werden, ob eine aus der Literatur generierte historische Kontrollgruppe abgeleitet werden kann, um diese der in der

zulassungsbegründenden Studie C211 dargestellten Interventionsgruppe vergleichend gegenüberzustellen.

Hinsichtlich des Studientyps werden nur Phase I-Studien ausgeschlossen, aber keine weiteren Einschränkungen vorgenommen, um die vollständige Evidenz im Anwendungsgebiet darzustellen. Die Studiendauer muss mindestens 24 Wochen betragen.

Aufgrund diverser Limitationen (keine Vergleichbarkeit der Studiendauer, abweichende sowie teilweise fehlende Angaben zur Operationalisierung von Endpunkten, fehlende oder ungenaue Patientendaten etc. [siehe dazu auch Abschnitt 4.3.2.3.1.1]) kann eine vergleichende Gegenüberstellung des Interventionsarmes mit Bedaquilin aus der Studie C211 mit einer aus der Literatur gewonnenen historischen Kontrollgruppe nicht vorgenommen werden. Von dem Ansatz eines (naiven) historischen Vergleiches wird daher im Folgenden Abstand genommen.

Daher soll die Ableitung des Zusatznutzens in dem vorliegenden Nutzendossier anhand eines Evidenztransfers erfolgen, wonach Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Bedaquilin von der Erwachsenenpopulation aus der randomisiert kontrollierten Studie C208 auf die Population der Jugendlichen übertragen werden sollen.

Die Grundlage für die Übertragung der Evidenz stellt die zulassungsbegründende Studie C211 dar, eine einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie. Diese evaluiert die Pharmakokinetik (PK), Sicherheit, Verträglichkeit und anti-mykobakterielle Wirksamkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der pulmonalen MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren, die eine bestätigte oder wahrscheinliche MDR-TB haben.

Für die Studie C211 sind vier Alterskohorten mit jeweils 15 Patienten vorgesehen, die zum Teil sequenziell in Abhängigkeit der Ergebnisse der älteren Kohorten rekrutiert werden. Das Studiendesign ist für alle Kohorten identisch, die Gesamtstudiendauer beträgt 120 Wochen. Die Studie besteht, neben der Screening-Phase (30 Tage vor Baseline), aus einer 24-wöchigen *Open Label*-Behandlungsphase und einer sich anschließenden 96-wöchigen Nachbeobachtungsphase (*Follow Up*-Phase). Die Dosierung von Bedaquilin erfolgt gemäß Fachinformation (FI).

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist ausschließlich die **Kohorte 1**, welche 15 jugendliche Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren mit bestätigter oder wahrscheinlicher MDR-TB einschließt. Bei der in diesem Dossier präsentierten Datenbasis handelt es sich um eine Interimsanalyse zu Woche 24 (Datenschnitt: 14. November 2017). Die finale Analyse wird durchgeführt, wenn alle vier Kohorten die Studie vollständig beendet haben (1). Weitere Interimsanalysen sind in der Kohorte 1 nicht geplant.

Ergänzend wird in dem Nutzendossier die retrospektive Beobachtungsstudie von Achar *et al.* berichtet, welche durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Diese Studie befasst sich mit Patienten im Kindes- und Jugendalter, die *off-label* mit Bedaquilin als Teil einer antituberkulösen Kombinationstherapie behandelt wurden (2). Diese Studie wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Es liegt keine direkt vergleichende Evidenz im hier relevanten Anwendungsgebiet von Bedaquilin vor. Darüber hinaus hat eine umfassende Prüfung der Literatur ergeben, dass ein indirekter Vergleich ebenfalls nicht darstellbar ist. Daher soll die Ableitung des Zusatznutzens von Bedaquilin im vorliegenden Nutzendossier basierend auf einem Evidenztransfer vorgenommen werden, der es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das *Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics* der EMA erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Bedaquilin von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder zu übertragen (3).

Einleitend ist anzumerken, dass die Studie C211 dafür konzipiert wurde, um auf Basis eines Evidenztransfers die Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche zu erwirken. Grundvoraussetzung für den Evidenztransfer sowohl im Rahmen der Zulassung als auch im Nutzenbewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen der Erwachsenen- und der Jugendlichenpopulation. Um diese Vergleichbarkeit zu prüfen, wird sich im Folgenden an den Kriterien der EMA orientiert.

Identische Ursache der Erkrankung

Einer MDR-TB liegt unabhängig vom Alter des Patienten immer der gleiche Erregertyp zugrunde, nämlich das *Mycobacterium tuberculosis*. Bei Kindern und Jugendlichen kommt es in den meisten Fällen zu einer Primärübertragung resistenter Erreger, das heißt, sie stecken sich bei erwachsenen MDR-TB-Patienten an. Daraus folgt auch, dass bei Vorliegen einer wahrscheinlichen MDR-TB das Resistogramm der an MDR-TB erkrankten Kontaktperson ausschlaggebend für die medikamentöse Therapie des Kindes bzw. Jugendlichen ist. Resistenzmuster, die ausschließlich bei Kindern oder Jugendlichen auftreten, sind nicht bekannt. Insgesamt ist die zugrundeliegende Ursache der Erkrankung, der Erreger *Mycobacterium tuberculosis*, in beiden Populationen identisch.

Vergleichbares Erkrankungsbild

Wie in Modul 3 dieses Nutzendossiers beschrieben, findet sich bei den Jugendlichen eine Krankheitsausprägung, die der pulmonalen Tuberkulose der Erwachsenen überaus ähnelt und in der Literatur als „*Adult-type disease*“ beschrieben wird. Die EMA bestätigt grundsätzlich, dass das klinische Bild sowie die Behandlung der pulmonalen Tuberkulose bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von circa zehn Jahren so ähnlich ist, dass eine Extrapolation der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten, welche bei Erwachsenen gewonnen werden konnten, akzeptabel ist (4).

Vergleichbare Pharmakokinetik

In der Studie C211 soll neben der Sicherheit und Verträglichkeit in erster Linie die Pharmakokinetik von Bedaquilin bei Kindern und Jugendlichen untersucht werden. Ziel in der Kohorte 1 ist es, die Plasmaexposition von Bedaquilin bei den Zwölf- bis unter 18-Jährigen zu untersuchen, insbesondere in Bezug auf eine Vergleichbarkeit mit der bei Erwachsenen. Hinsichtlich der Pharmakokinetik wurde zur Zulassung bei der EMA neben der Studie C211 ein umfassendes pharmakokinetisches Modell eingereicht. Insgesamt kann gezeigt werden, dass bei Jugendlichen ab zwölf Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg, welche die gleiche Dosierung wie die Erwachsenen erhalten, eine zu der Erwachsenenpopulation vergleichbare Pharmakokinetik erzielt wird. In der Gewichtsgruppe der 30 bis 40 kg schweren Patienten kann mit der in Kohorte 1 untersuchten Dosierung nicht ausgeschlossen werden, dass es zu einer höheren Exposition von Bedaquilin kommt, was laut EMA ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen wie ein verlängertes QT-Intervall oder Lebertoxizität (erhöhte Werte von Lebertransaminasen im Blut) bedeuten kann. Allerdings ist eine Unterdosierung gemäß EMA-Einschätzung aus klinischer Sicht ein noch unmittelbareres und eindeutig definiertes Risiko, da dies zu einem Therapieversagen und damit zur Bildung weiterer Resistenzen führen kann. Insgesamt kommt daher die EMA zu dem Schluss, dass der Einsatz der Dosierung wie bei Erwachsenen bei jugendlichen Patienten ab einem Alter von zwölf Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg bei einer lebensbedrohlichen MDR-TB akzeptabel ist (5).

Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit

Die EMA gibt an, dass basierend auf der systemischen Exposition der Übertragung der Sicherheit und Verträglichkeit zugestimmt wird (5). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Bedaquilin in der untersuchten Population weisen gegenüber den Ergebnissen der Erwachsenenstudie weitestgehend dieselbe Effektrichtung auf. Auch das Sicherheitsprofil von Bedaquilin in Kombination mit der Sockeltherapie in der Kohorte der Zwölf- bis unter 18-Jährigen ist in der Gesamtschau vergleichbar zu dem, welches bei den erwachsenen Patienten beobachtet werden konnte. Es treten im Vergleich zu der Erwachsenenpopulation keine neuen sicherheitsrelevanten Warnsignale auf.

Fazit

Die Kriterien für einen Evidenztransfer sind somit erfüllt. Insgesamt kommt auch die EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu dem Schluss, dass basierend auf der systemischen Exposition der Übertragung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin von der Erwachsenen- auf die Jugendlichenpopulation zugestimmt wird (5).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Da die Krankheitsursache, das Erkrankungsbild, die Pharmakokinetik sowie die Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sind, spricht auch im Rahmen der Nutzenbewertung nichts gegen eine Übertragung der Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Bedaquilin in der Erwachsenenpopulation auf die Population der Zwölf- bis unter 18-Jährigen.

Um die Statthaftigkeit des Evidenztransfers im Rahmen der Nutzenbewertung zu untermauern, sind in dem vorliegenden Dossier insbesondere die erregersstatusbezogenen Endpunkte von Relevanz. Diese wurden sowohl in der Population der Erwachsenen als auch bei den Jugendlichen zu Woche 24 erhoben und vergleichbar operationalisiert, so dass sie eine Aussage hinsichtlich der Effektrichtung erlauben.

In der Studie C211 erreichen 75,0 % der mittels Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. *Mycobacteria Growth Indicator Tube*, MGIT) auswertbaren Patienten eine bestätigte Erregersfreiheit zu Woche 24; die mediane Zeit bis zu bestätigter Erregersfreiheit beträgt 55 Tage. Zu Woche 24 erleidet zudem keiner dieser Patienten einen Rückfall. Diese erregersbezogenen Ergebnisse sind gleichgerichtet zu denen, die in der Erwachsenenpopulation in der RCT C208 zu Woche 24 beobachtet werden konnten. Hier erreichten in der 24-Wochen-Analyse 74,7 % der erwachsenen Patienten im Bedaquilin-Arm eine bestätigte Erregersfreiheit im Auswurf, die mediane Zeit bis zur Erregersfreiheit betrug 72 Tage. Im gleichen Analysezeitraum konnte ein Rückfall in der RCT C208 beobachtet werden.

Die Auswertungen zur Mortalität sowie zu den Morbiditätsendpunkten „Abklingen der Tuberkulose (TB)-Symptomatik“ und „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ unterstützen die Ergebnisse der erregersstatusbezogenen Endpunkte. In der Studie C211 sind zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 14. November 2017 keine Todesfälle aufgetreten. Bei sieben von 15 (46,7 %) der Patienten ist die TB-Symptomatik zu Woche 24 vollständig abgeklungen. Bei sieben der verbleibenden acht Patienten sind die Symptome zu Woche 24 teilweise abgeklungen, ein Patient hatte die Studie vor Woche 24 abgebrochen. Nach der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin zuzüglich Sockeltherapie weisen sieben der 15 Patienten ein „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ auf (46,7 %).

Wie bereits ausgeführt, ist auch das Sicherheitsprofil von Bedaquilin in Kombination mit der Sockeltherapie in der Kohorte der zwölf- bis unter 18-Jährigen in der Gesamtschau vergleichbar zu dem, welches bei den erwachsenen Patienten beobachtet werden konnte. Es treten im Vergleich zu der Erwachsenenpopulation keine neuen Warnsignale auf. Kein Patient hat die Behandlung mit Bedaquilin aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Bei der MDR-TB handelt es sich um eine schwere Infektionskrankheit, die unbehandelt zum Tod führt. Für die medikamentöse Behandlung stehen derzeit nur sehr begrenzt therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung, der Bedarf an neuen, mit andersartigen Wirkansätzen ausgestatteten Wirkstoffen ist groß. Ein Grund für die begrenzte Verfügbarkeit an wirksamen Medikamenten ist, dass der Erreger der TB, das *Mycobacterium tuberculosis*, aufgrund seiner speziellen Eigenschaften im Zellwandaufbau und hier insbesondere aufgrund seiner „Ummantelung“ besonders widerstandsfähig und damit weitestgehend unangreifbar für Antibiotika ist. Gegen die wenigen wirksamen Medikamente entwickelt *M. tuberculosis* zunehmend Resistenzen, so dass es zu einer Verknappung der ohnehin nur begrenzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und effektiven Wirkprinzipien kommt.

Primäres Therapieziel ist die Heilung der MDR-TB-Erkrankung mittels einer antituberkulotischen Kombinationstherapie, die möglichst zeitnah die TB-Erreger bekämpfen soll. Nur wenn die TB ausgeheilt ist, können Tod, Rückfälle, Übertragung und die Entwicklung von (weiteren) Arzneimittelresistenzen nachhaltig verhindert werden.

Aufgrund der bei einer MDR-TB vorliegenden Resistenzsituation ist das bei Kindern mit einer unkomplizierten DS-TB zum Einsatz kommende Standardbehandlungsregime, bestehend aus einer zweimonatigen Dreifach- (INH, RMP, PZA) und einer viermonatigen Zweifachtherapie (INH, RMP), zur Behandlung der MDR-TB nicht geeignet. Daher kommen hier die sogenannten „Medikamente der Nicht-Standardtherapie“ (früher auch als „Zweitrangmedikamente“ bezeichnet) zum Einsatz.

Für fast alle der derzeit bei Kindern und Jugendlichen eingesetzten Wirkstoffe der Nicht-Standardtherapie gibt es so gut wie keine belastbaren Daten zur Pharmakokinetik. Laut deutscher S2k – Leitlinie haben alle Medikamente „eine geringere oder weniger klar belegte Effektivität und meist ein deutlich höheres Risiko unerwünschter Wirkungen als die Erstrang-Antituberkulotika“ (6). Die bei der MDR-TB zum Einsatz kommenden Therapieregime bei Kindern und Jugendlichen sind meist unzureichend verträglich, was insbesondere der langen Behandlungsdauer, den Nebenwirkungen sowie dem Fehlen kinderfreundlicher Darreichungsformen geschuldet ist (7).

Da mittels der bestverfügbaren Evidenz in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet von Bedaquilin keine Darstellung eines (naiven) Vergleiches möglich ist, der die Ableitung eines Zusatznutzens erlaubt, erfolgt die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis eines Evidenztransfers der erwachsenen Patienten auf die Population der Zwölf- bis unter 18-Jährigen. Wie oben ausgeführt, sind die formalen Voraussetzungen hierfür erfüllt.

Der mit Beschluss vom 04. Juli 2019 festgestellte Zusatznutzen von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie bei der MDR-TB bei erwachsenen Patienten war insbesondere durch statistisch signifikante beträchtliche Vorteile von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo in dem Morbiditätsendpunkt „Heilung“ zu Woche 120 bestimmt (8). Da die Pharmakokinetik, der Wirkmechanismus und das Erkrankungsbild vergleichbar sind und die Ergebnisse der erregerbezogenen Morbiditätsendpunkte sowie der Sicherheit und Verträglichkeit die gleiche Effektrichtung aufweisen, spricht nichts gegen eine Übertragung der Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Bedaquilin in der Erwachsenenpopulation auf die Population der Zwölf- bis unter 18-Jährigen.

Auf Grundlage der Übertragung von Evidenz der Erwachsenenstudie auf die Population der Jugendlichen und unter Berücksichtigung der kaum verfügbaren Therapiealternativen in dieser Patientenpopulation, der besonderen Resistenzsituation, dem Schweregrad und der Seltenheit der Erkrankung und des therapeutischen Ziels der Behandlung wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** von Bedaquilin für Jugendliche im Alter von zwölf Jahren und älter mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg und einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB abgeleitet.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Aufarbeitung von Studienunterlagen ist es, das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie bei der Behandlung von Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler MDR-TB, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann, zu bestimmen.

Bei Bedaquilin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), welches als Antibiotikum in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt.

Evidenztransfer

Es liegt keine direkt vergleichende Evidenz in dem hier relevanten Anwendungsgebiet von Bedaquilin vor. Darüber hinaus hat eine umfassende Prüfung der Literatur ergeben, dass ein indirekter Vergleich ebenfalls nicht darstellbar ist. Daher soll die Ableitung des Zusatznutzens von Bedaquilin im vorliegenden Nutzendossier anhand eines Evidenztransfers vorgenommen werden, der es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das *Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics* der EMA erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Bedaquilin von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder zu übertragen (3). Hierzu werden die patientenrelevanten und für den Evidenztransfer relevanten Endpunkte der Studie C211 herangezogen. Dieses Vorgehen erscheint für eine transparente Darstellung des Evidenztransfers sachgerecht und stellt die Basis für die Beurteilung des Zusatznutzens dar.

Patientenpopulation

Die relevante Patientenpopulation umfasst jugendliche Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen multiresistenten pulmonalen Tuberkulose, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Eine mikrobiologisch bestätigte MDR-TB ist definiert als die klinische Evidenz der TB (mindestens eines der folgenden Symptome: anhaltender Husten, Gewichtsverlust oder Gedeihstörung, anhaltendes, unerklärbares Fieber, anhaltende, unerklärbare Lethargie oder Spielunlust, etc.) zusammen mit dem Nachweis von *M. tuberculosis* (entweder durch kulturelle oder molekulare Verfahren), wobei die Erreger eine genotypische (z. B. mittels *GeneXpert*) oder phänotypische Resistenz gegenüber mindestens Rifampicin (RMP) aufweisen müssen.

Da die MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen auch als paucibazilläre Form (d. h. die Erregerdichte ist relativ gering, siehe auch Modul 3A) auftreten kann und die jungen Patienten teilweise kein Sputum produzieren können, ist in dieser Patientenpopulation gemäß internationalen und nationalen Leitlinien nicht zwingend ein Erregernachweis erforderlich, um eine MDR-TB-Behandlung einzuleiten. In diesen Fällen wird von einer wahrscheinlichen MDR-TB gesprochen. Eine wahrscheinliche MDR-TB ist definiert als das klinische Erscheinungsbild einer TB (Symptome s. o.) in Kombination mit dem immunologischen Nachweis einer TB (z. B. positiver Interferon-Gamma-Release-Assay [IGRA] Test) und eine dokumentierte Exposition zu einem mikrobiologisch bestätigten MDR-TB-Indexfall basierend auf einem standardisierten Fragebogen (1).

Intervention

Die zur Bewertung stehende Intervention ist die medikamentöse Therapie der MDR-TB mit Bedaquilin in Kombination mit einer antituberkulösen Sockeltherapie. Bedaquilin muss gemäß FI mit mindestens drei Wirkstoffen kombiniert werden, gegen die das Isolat *in vitro* empfindlich reagiert. Sofern keine *in vitro*-Tests vorliegen, kann Bedaquilin in Kombination mit mindestens vier anderen Wirkstoffen gegeben werden, gegen die das Isolat wahrscheinlich empfindlich ist (6).

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Bedaquilin bei Jugendlichen im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg beträgt

- für Woche 1-2: 400 mg (4 Tabletten zu je 100 mg) einmal täglich und
- für Woche 3-24: 200 mg (2 Tabletten zu je 100 mg) dreimal pro Woche.

Behandlungsdauer

Die gesamte Behandlungsdauer mit Bedaquilin beträgt 24 Wochen.

Sockeltherapie

Die Auswahl und Dosierung der Sockeltherapie folgt dabei den Leitlinienempfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (engl. *World Health Organization*, WHO) sowie des Nationalen Tuberkulose-Programms (engl. *National Tuberculosis Program*, NTP) und entspricht dem aktuellen lokalen Therapiestandard der Studienzentren. In der Kohorte 1 der Studie C211, auf welche sich die vorliegende Nutzenbewertung bezieht, besteht die Sockeltherapie aus vier bis sieben antituberkulotischen Medikamenten (exklusive Bedaquilin) und kann in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Empfindlichkeitstestung, die erst während der Studie verfügbar sind, dem Krankheitsverlauf, etwaigen Lieferengpässen bei den Medikamenten sowie Arzneimittelunverträglichkeiten und -toxizitäten angepasst werden. Die Medikamentengabe erfolgt in der Studie C211 unter direkter Beobachtung (engl. *Directly Observed Therapy*, DOT).

In der Studie kommen zur Baseline folgende Sockeltherapie-Regime zum Einsatz:

Tabelle 4-1: Sockeltherapie-Regime zur Baseline¹ in der C211

| Sockeltherapie-Kombinationen | Anteil |
|--|-----------|
| Amikacin + Ethambutol + Levofloxacin + Pyrazinamid | 1 (6,7 %) |
| Cycloserin + Kanamycin + Levofloxacin + PAS + Pyrazinamid | 1 (6,7 %) |
| Cycloserin + Kanamycin + Levofloxacin + Protionamid + Pyrazinamid | 1 (6,7 %) |
| Cycloserin + Levofloxacin + Protionamid + Pyrazinamid | 1 (6,7 %) |
| Ethambutol + Ethionamid + Isoniazid + Kanamycin + Levofloxacin + PAS + Pyrazinamid | 1 (6,7 %) |

| Sockettherapie-Kombinationen | Anteil |
|--|------------|
| Ethambutol + Ethionamid + Isoniazid + Kanamycin + Levofloxacin + Pyrazinamid + Terizidon | 4 (26,7 %) |
| Ethambutol + Ethionamid + Kanamycin + Levofloxacin + Pyrazinamid + Terizidon | 1 (6,7 %) |
| Ethambutol + Kanamycin + Levofloxacin + Protionamid | 1 (6,7 %) |
| Ethionamid + Isoniazid + Kanamycin + Levofloxacin + Pyrazinamid + Terizidon | 2 (13,3 %) |
| Kanamycin + Levofloxacin + Protionamid + Pyrazinamid | 1 (6,7 %) |
| Levofloxacin + PAS + Protionamid + Terizidon | 1 (6,7 %) |
| ¹ Baseline-Sockettherapie meint die Sockettherapie, die während der ersten 14 Tage der Bedaquilin-Einnahme gegeben wird. PAS: Para-Aminosalicylsäure | |

Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1)

Die Behandlung mit den Medikamenten der Sockettherapie wird nach Ende der Therapie mit Bedaquilin fortgesetzt.

Vergleichstherapie

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht festgelegt, da es sich bei Bedaquilin um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt. Bei der zulassungsbegründenden Studie C211 handelt es sich um eine einarmige Phase II-Studie, ein direkter Vergleich liegt somit nicht vor. Gemäß deutscher S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter erfolgt die Therapie patientenindividuell in Abhängigkeit des Erregerresistenzprofils und soll beim Vorliegen einer MDR-TB mit fünf Wirkstoffen aus der Gruppe der Nicht-Standardtherapie begonnen werden (6).

Endpunkte

Im Folgenden werden die patientenrelevanten sowie weitere klinische Endpunkte der Studie C211, die für die Übertragbarkeit der Evidenz von der Erwachsenenpopulation auf die der Jugendlichen relevant sind, aufgeführt. Diese sind in Abschnitt 4.3.2.3.3 ausführlich dargestellt.

Mortalität

- *Gesamtüberleben*

Morbidität

- *Abklingen der klinischen TB-Symptomatik*
- *Erregerstatusbezogene Endpunkte*
 - *Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf*
 - *Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf*

- *Rückfälle*
- *Vorteilhaftes Behandlungsergebnis*

Sicherheit und Verträglichkeit

- *Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE)*
- *Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3)*
- *Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse (SUE)*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin / eines oder mehrerer Medikamente der Sockeltherapie führen*
- *Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) nach standardisierten Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Abfragen (engl. Standardized MedDRA Queries, SMQ):*
 - *Akute Pankreatitis*
 - *Rhabdomyolyse / Myopathie*
 - *Schwere Ereignisse der Haut*
 - *Torsades de Pointes / QT-Verlängerung*
 - *Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber*

Im Rahmen der Studie C211 werden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Studientypen

Die zulassungsbegründende einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie C211 ist die einzige Studie, die für die Nutzenbewertung von Bedaquilin in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet eingeschlossen werden kann. Die Gesamtstudiendauer beträgt 120 Wochen, die im vorliegenden Nutzendossier präsentierten Daten bilden den Stand der Interimsanalyse zu Woche 24 ab.

Die retrospektive Kohortenstudie von Achar *et al.*, welche über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert werden konnte, wird ergänzend in diesem Dossier dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die systematische Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung wird ein mehrstufiger Recherche- und Selektionsprozess durchgeführt, um Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Bedaquilin im Anwendungsgebiet zu identifizieren. Eine Beschreibung der Rechenschritte zur Informationsbeschaffung erfolgt in Abschnitt 4.2.3.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, die bestverfügbare Evidenz im hier dargestellten Anwendungsgebiet von Bedaquilin zu finden, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet ist. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Studienendpunkte sowie das Studiendesign. Eine Übersicht für das zu bewertende Arzneimittel findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Kategorie | Nr. | Einschlusskriterien | Nr. | Ausschlusskriterien | Begründung |
|---------------------|-----|--|-----|--|--|
| Patientenpopulation | E1 | Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) | A1 | Patientenpopulation nicht der Fachinformation entsprechend | Konsistenz mit der Fachinformation (9) |
| Intervention | E2 | Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie, in einer Dosierung von: In Woche 1-2: 400 mg (4 Tabletten zu je 100 mg) einmal täglich In den Wochen 3-24: | A2 | Intervention abweichend | Konsistenz mit der Fachinformation (9) |

| Kategorie | Nr. | Einschlusskriterien | Nr. | Ausschlusskriterien | Begründung |
|---------------------|-----|---|-----|---|---|
| | | 200 mg (2 Tabletten zu je 100 mg) dreimal pro Woche | | | |
| Vergleichstherapie | E3 | Keine Einschränkung | A3 | Keine | |
| Endpunkte | E4 | Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 angegebenen patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit | A4 | Keine Endpunkte angegeben | Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben des § 35b Abs. 1 SGB V (10) und des 2. Kapitels, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (11) |
| Studientyp | E5 | RCTs, nicht randomisierte vergleichende Studien, einarmige Kohortenstudien, Fallserien und Meta-Analysen | A5 | Klinische Studien der Phase I, tierexperimentelle Studien | Darstellung der bestmöglichen Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel Bedaquilin |
| Studiendauer | E6 | Mindestens 24 Wochen | A6 | < 24 Wochen | Konsistenz mit der Fachinformation (9) |
| Publikationstyp | E7 | Vollpublikationen oder Studienberichte | A7 | Abweichende Publikationstypen | Primärpublikationen als Volltexte oder Studienberichte, die den Kriterien der CONSORT- oder TREND-Statements mehrheitlich genügen und daher eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen |
| Publikationssprache | E8 | Volltexte in Englisch oder Deutsch | A8 | Volltexte nicht Englisch oder Deutsch | |
| Studienstatus | E9 | Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen | A9 | Abweichender Studienstatus | |

| Kategorie | Nr. | Einschlusskriterien | Nr. | Ausschlusskriterien | Begründung |
|---|-----|---------------------|-----|---------------------|------------|
| CONSORT: Konsolidierte Standards für klinische Studienberichte (engl. <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>), G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>), mg: Milligramm, RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>), SGB V: Sozialgesetzbuch fünftes Buch, TREND: transparente Berichterstattung von Ergebnissen aus nicht randomisierten Studien (engl. <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs</i>), VerFO: Verfahrensordnung des G-BA | | | | | |

Es werden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keine der Ausschlusskriterien erfüllen. Die Einschlusskriterien gelten als erfüllt, wenn in der zu bewertenden Studie mindestens 80 % der Patienten den Einschlusskriterien entsprechen (12).

Da in der systematischen bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregisterrecherche gemäß Ein- und Ausschlusskriterien keine RCTs für einen direkten Vergleich zur Bewertung von Bedaquilin identifiziert werden, wird die Suche auf nicht randomisierte, vergleichende Studien, Kohortenanalysen und Einzelfallberichte ausgeweitet.

Analog wird sowohl nach RCTs als auch nach nicht randomisierten Studien, Kohortenanalysen und Einzelfallberichten für jegliche andere Interventionen im angegebenen Anwendungsgebiet gesucht.

Die entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien für andere Interventionen finden sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – Studien mit alternativen Arzneimitteln

| Kategorie | Nr. | Einschlusskriterien | Nr. | Ausschlusskriterien | Begründung |
|---------------------|-----|---|-----|--|---|
| Patientenpopulation | E1 | Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) | A1 | Patientenpopulation nicht der Fachinformation entsprechend | Konsistenz mit der Fachinformation (9) |
| Intervention | E2 | Antituberkulotische Kombinationstherapie zur Behandlung der pulmonalen MDR-TB | A2 | Intervention abweichend | Herleitung eines historischen Kontrollarms |
| Vergleichstherapie | E3 | Keine Einschränkung | A3 | Keine | |
| Endpunkte | E4 | Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 angegebenen patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: | A4 | Keine Endpunkte angegeben | Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben des § 35b Abs. 1 SGB V (10) und des 2. Kapitels, 3. Abschnitt § 11 |

| Kategorie | Nr. | Einschlusskriterien | Nr. | Ausschlusskriterien | Begründung |
|---|-----|--|-----|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit | | | Abs. 7 VerfO des G-BA (11) |
| Studientyp | E5 | RCTs, nicht randomisierte, vergleichende Studien, einarmige Kohortenstudien, Fallserien und Meta-Analysen | A5 | Klinische Studien der Phase I, tierexperimentelle Studien | |
| Studiendauer | E6 | Mindestens 24 Wochen | A6 | < 24 Wochen | |
| Publikationstyp | E7 | Primärpublikationen als Volltexte oder Studienberichte | A7 | Abweichende Publikationstypen | Primärpublikationen als Volltexte oder Studienberichte, die den Kriterien der CONSORT- oder TREND-Statements mehrheitlich genügen und daher eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen |
| Publikationssprache | E8 | Volltexte in Englisch oder Deutsch | A8 | Volltexte nicht Englisch oder Deutsch | |
| Studienstatus | E9 | Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen | A9 | Abweichender Studienstatus | |
| <p>CONSORT: Konsolidierte Standards für klinische Studienberichte (engl. <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>), G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>), RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>), SGB V: Sozialgesetzbuch fünftes Buch, TREND: transparente Berichterstattung von Ergebnissen aus nicht randomisierten Studien (engl. <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs</i>), VerfO: Verfahrensordnung</p> | | | | | |

Im Abschnitt 4.3.2.3.1.2 werden im Folgenden das Vorgehen sowie die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wird eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchdatum: 03.01.2020). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in der Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* nach relevanten Treffern gesucht. Für jede Datenbank wird eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Thesauri und von Synonymen entwickelt. Die Suchstrategie wird dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die detaillierte Suchstrategie separat für die jeweilige Datenbank ist in Anhang 4-A dokumentiert.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bedaquilin

Es werden getrennte Suchen für die Identifizierung randomisierter klinischer Studien und weiterer Untersuchungen durchgeführt. Da Bedaquilin nur in der Indikation MDR-TB gemäß Fachinformation eingesetzt wird, wird auf die Einschränkung der Indikation in der Suchstrategie verzichtet. Dem PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*)-Schema folgend, wird mit Synonymen für die Population der jugendlichen MDR-TB-Patienten gesucht. Diese werden mit den für die Altersklasse der zwölf- bis unter 18-jährigen Patienten zutreffenden Bezeichnungen gesucht (13). Außerdem werden durch eine ODER-Verknüpfung zusätzlich die für die jeweilige Datenbank zutreffenden Schlagwörter abgefragt. Da die hier relevante Altersgruppe in der Literatur nicht konsistent als „adoleszent“ bezeichnet wird, werden auch Synonyme für „Kinder“ allgemein in einer ODER-Verknüpfung verwendet.

Schritt 1:

Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird in den Datenbanken *MEDLINE* und *EMBASE* der validierte und in der VerFO empfohlene Filter für RCT nach Wong (14) genutzt. Bei der Suche in *MEDLINE* werden die Treffer mit den zusätzlich durch den Cochrane-Suchfilter (15) gefundenen Treffern ergänzt. Die Recherche in *Cochrane CENTRAL* wird nicht durch Suchfilter weiter eingeschränkt. Zeitraum, Art der Publikation oder die Sprache werden jeweils nicht eingegrenzt.

Schritt 2:

Um auch Publikationen mit geringerer Evidenz als RCT zu identifizieren, werden in einem weiteren Suchschritt in den Datenbanken *MEDLINE* und *EMBASE* auch alle weiteren Publikationen, die die Intervention Bedaquilin zur Behandlung Jugendlicher untersuchen, ausgewählt, ohne die Ergebnisse durch einen Suchfilter einzuschränken. Die Suchergebnisse

aus *Cochrane CENTRAL* aus Suchschritt 1 werden ebenfalls zum Screening nach weiteren Untersuchungen herangezogen.

Zeitraum, Art der Publikation oder die Sprache werden jeweils nicht beschränkt.

Suche nach Studien mit alternativen Interventionen

Schritt 3:

Zur Prüfung der Möglichkeit eines historischen Vergleichs im beschriebenen Anwendungsgebiet wird eine Suche für die Identifizierung klinischer Studien (sowohl randomisierter klinischer Studien als auch weiterer Untersuchungen) durchgeführt, ohne auf eine Intervention einzuschränken. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird in den Datenbanken *MEDLINE* und *EMBASE* der validierte und in der Verfo empfohlene Filter für RCT nach Wong (14) genutzt. Bei der Suche in *MEDLINE* werden die Treffer mit den zusätzlich durch den Cochrane-Suchfilter (15) gefundenen Treffer ergänzt.

In den Datenbanken *MEDLINE* und *EMBASE* wird mit einem adaptierten Suchfilter für „Observational Studies“ des *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht (16).

Zudem werden auch Meta-Analysen und Publikationen mit individuellen Patientendaten, die möglicherweise einen Zuschnitt auf die für das Anwendungsgebiet zutreffende Population zulassen, unter Verwendung synonyme Begriffe gesucht.

Die Recherche in *Cochrane CENTRAL* wird nicht durch Suchfilter weiter eingeschränkt. Zeitraum, Art der Publikation oder die Sprache werden jeweils nicht eingegrenzt. In der folgenden Übersicht werden die drei Suchschritte und ihre Ergebnisse tabellarisch dargestellt:

Tabelle 4-4: Übersicht über durchgeführte Literaturrecherchen

| Rechercheschritt | Thema der Recherche | Ergebnis |
|------------------|--|--|
| 1 | Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | Keine Evidenz identifiziert. |
| 2 | Suche nach nicht randomisierten, vergleichenden Studien, einarmigen Kohortenstudien, Fallserien und Meta-Analysen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | Achar <i>et al.</i> (2017) |
| 3 | Suche nach RCT, nicht randomisierten klinischen, vergleichenden Studien, einarmigen Kohortenstudien, Fallserien, Meta-Analysen, Publikationen mit Erwähnung von patientenindividuellen Daten, jeweils im betrachteten Anwendungsgebiet | Keine Evidenz identifiziert, die einen historischen Vergleich zulässt. |

RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl. *Randomized Controlled Trial*)

Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister *clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP; <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) und das Arzneimittelinformationssystem (AMIS; <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) sowie das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde *European Medical Agency* (EMA, (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Bedaquilin durchsucht (Suchzeitraum: 3.12.2019 bis 10.02.2020).

Um bei der Recherche eine optimale Sensitivität zu erreichen, wird der Wirkstoffname mit synonym verwendeten Bezeichnungen und dem Handelsnamen durch eine ODER-Verknüpfung kombiniert.

Da keine randomisierte Studie mit Studienergebnissen für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert wird, wird zudem in allen zuvor genannten Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken auch nach Studien in der Indikation MDR-TB ohne Einschränkung der Intervention gesucht.

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse für die jeweils aktuelle Recherche.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 10.02.2020). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff- (Bedaquilin) und der Handelsname (SIRTURO®) sowie die Produktbezeichnung (TMC207) verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet MDR-TB bei Jugendlichen.

Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Die gescreenten Nutzenbewertungsverfahren mit den zugehörigen Vorgangsnummern, welche keine als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung erachteten RCT enthalten, sind in Anhang 4-D aufgeführt. Relevante RCT werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-9 dargestellt.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Validität der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wird in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Dazu werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wird auf Studienebene und für jeden Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens aus Anhang 4-F dokumentiert.

Die Verzerrungspotenziale der Studien bzw. Endpunkte werden entweder als niedrig oder als hoch eingestuft. Kann eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, wird dies als niedriges Verzerrungspotenzial angesehen. Ist von der Verzerrungsquelle eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten, wird dies als hohes Verzerrungspotenzial gewertet. Dieser Fall muss auch angenommen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorliegen (z. B. wenn kein Studienbericht, sondern ausschließlich Publikationen verfügbar sind).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- oder Endpunktebene als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss dieser Daten.

Bei den in diesem Dossier herangezogenen Datenquellen handelt es sich um nicht-vergleichende Studien. Das Verzerrungspotenzial wird daher auf Studienebene nicht bestimmt. Auf Endpunktebene wird davon ausgegangen, dass die erregersstatusbezogenen Endpunkte ein geringes Verzerrungspotenzial aufweisen, da sie auf Laborwerten beruhen, welche objektiv ausgewertet werden.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien werden ausführlich in Abschnitt 4.3.2.3.2 und Anhang 4-E dokumentiert.

Die Darstellung der Studien entspricht den in diesem Dossier zitierten Items nach TREND (Transparente Berichterstattung von nicht randomisierten Studien, engl. *Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs*). Dazu werden Angaben zum genauen Studienziel, zur Methodik und zu den Resultaten gemacht.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Für die relevanten Studien werden folgende demografische und krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer dargestellt, sofern diese in den Studien erhoben und berichtet werden:

Demografische Charakteristika

- Geschlecht
- Alter
- Ethnizität
- Körpergröße
- Körpergewicht
- Body Mass Index (BMI)
- Land

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Anomalie in den Baseline Albumin-Werten
- Kavernen (pathologische Veränderung des Lungengewebes in Form von Hohlräumen, die durch Gewebeseinschmelzung entstanden sind) (17)
- Ausmaß der vorhandenen Resistenz von *M. tuberculosis*
- Vorherige Behandlung mit TB-Medikamenten der Nicht-Standardtherapie (Zweitrangmedikamente)

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

Neben den aus Sicht des G-BA direkt patientenrelevanten Endpunkten werden auch klinisch relevante Endpunkte berichtet, die eine Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Bedaquilin bei Erwachsenen und Jugendlichen gewährleisten.

Zu berücksichtigen ist, dass die im vorliegenden Dossier präsentierten Daten der Studie C211 auf einer Interimsanalyse zu Woche 24 (Datenschnitt: 14. November 2017) beruhen und die vollständige MDR-TB-Therapie noch nicht abgeschlossen ist. Die Gesamtauswertung zu Woche 120 erfolgt erst, wenn alle vier Kohorten die Studie vollständig beendet haben. Dies wird nach jetzigem Kenntnisstand voraussichtlich nicht vor dem Jahr 2025 der Fall sein.

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte bei schweren und häufig letal verlaufenden Erkrankungen angesehen. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz. Das Gesamtüberleben stellt gemäß Verfahrensordnung des G-BA einen patientenrelevanten Endpunkt dar (11).

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben wird in der **Studie C211** erhoben, in der Publikation von Achar *et al.* finden sich keine Angaben zur Mortalität.

Das Gesamtüberleben in der Studie C211 ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Falls der Studienteilnehmer lebt oder sein Gesundheitszustand unbekannt ist, werden die Daten auf Basis des letzten dokumentierten Datums, zu dem der Studienteilnehmer lebt, zensiert.

Bei Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrechen und ihre Einwilligung zur Erhebung des Gesamtüberlebens geben, wird der Lebendstatus bis Woche 120 nach Baseline weiterhin abgefragt.

Morbidität

Abklingen der klinischen TB-Symptomatik

Patientenrelevanz

Bei Jugendlichen ist die Manifestation der TB-Symptomatik mit der des Erwachsenenalters vergleichbar. Es treten beispielsweise chronischer Husten über zwei Wochen, Gewichtsverlust und persistierendes Fieber, verbunden mit ausgeprägtem Krankheitsgefühl, auf (6). Das Abklingen der klinischen TB-Symptomatik ist von unmittelbarer Patientenrelevanz, da diese Verbesserung des Gesundheitszustandes von den Patienten direkt spürbar ist und der Leidensdruck hierdurch merklich sinkt.

Operationalisierung

Das Abklingen der TB-Symptomatik wird in der **Studie C211** im Rahmen der umfassenden Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt erhoben und ist ein Bestandteil des kombinierten Endpunktes „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ (siehe unten). Da das Abklingen der TB-Symptomatik eine unmittelbar patientenrelevante Komponente des kombinierten Endpunktes ist, wird sie im vorliegenden Nutzendossier als gesonderter Endpunkt dargestellt.

Während des Screenings wird die Anamnese des Patienten aufgenommen, die u. a. auch Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose umfasst. Während der Studie findet zu Woche 4, 12 und 24 eine umfassende Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt statt. In diesem Kontext wird die Präsenz typischer TB-Symptome wie anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Entwicklungsstörung, anhaltendes unerklärtes Fieber, anhaltende unerklärte Lethargie, reduzierte Verspieltheit, Nachtschweiß, Pneumonie, unerklärte Hepatosplenomegalie oder Symptome, die einer Sepsis ähneln, untersucht. Der Prüfarzt dokumentiert, ob die TB-Symptome „nicht abgeklungen“, „teilweise abgeklungen“ oder „vollständig abgeklungen“ sind. Hierbei handelt es sich um eine klinische Einschätzung durch den Arzt.

Erregerstatusbezogene Endpunkte

Im Folgenden werden die Endpunkte aufgeführt, die vollumfänglich oder teilweise auf der Auswertung des kulturellen Erregernachweises basieren. Diese werden sowohl in der **Studie C211** als auch teilweise in der **retrospektiven Beobachtungsstudie von Achar *et al.*** erhoben.

Bei Kindern und Jugendlichen liegen in vielen Fällen keine suffizienten Ergebnisse für den kulturellen Erregernachweis vor, so dass erregerstatusbezogene Endpunkte häufig nicht ausgewertet werden können. Dies liegt zum einen daran, dass insbesondere jüngere Kinder oftmals kein Sputum, das als Untersuchungsmaterial für den Erregernachweis in Flüssigkultur (MGIT) verwendet wird, produzieren können. Zum anderen kann die MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen als paucibazilläre Form auftreten, so dass keine Erreger nachgewiesen werden können. Aus diesem Grund kommen auch nicht alle in der Kohorte 1 der Studie C211 eingeschlossenen Patienten für die Auswertung der ausschließlich erregerbezogenen Endpunkte infrage.

Die nachfolgende Abbildung gibt einen Überblick über den Anteil der Patienten der Studie C211 aus Kohorte 1, welche auswertbare Daten für erregerstatusbezogene Endpunkte aufweisen:

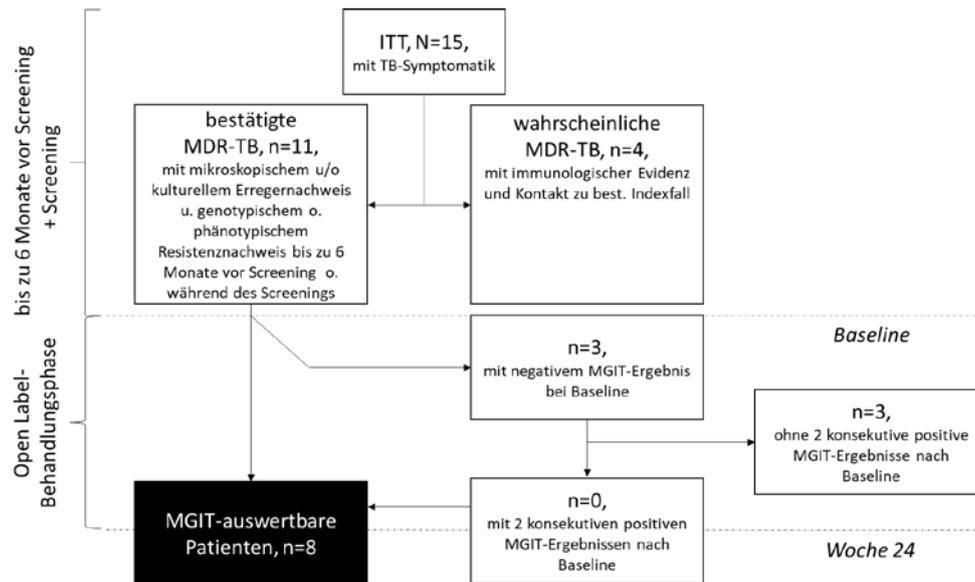


Abbildung 4-1: Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten für erregersstatusbezogene Endpunkte in Kohorte 1 der Studie C211

ITT: Intention to treat, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*), MGIT: Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. *Mycobacteria Growth Indicator Tube*)

Quelle: Eigene Abbildung (18)

Insgesamt sind 15 Patienten in die Kohorte 1 der Studie C211 eingeschlossen. Elf davon weisen eine bestätigte MDR-TB auf, wobei der erforderliche Erregernachweis entweder während des Screenings oder bis zu sechs Monate vor Screening erbracht wurde. Acht von diesen elf Patienten haben zur Baseline keinen negativen Erregernachweis und gelten somit als MGIT-auswertbar.

Endpunkte, die ausschließlich auf dem Erregernachweis aufbauen („Bestätigte Erregersfreiheit im Auswurf“, „Zeit bis zur bestätigten Erregersfreiheit im Auswurf“ und „Rückfälle“), können nur für MGIT-auswertbare Patienten erhoben werden.

Die erregersstatusbezogenen Endpunkte sind aufgrund ihrer eindeutigen und vergleichbaren Operationalisierung in der Studie C211 sowie der RCT C208 für die Übertragung der Evidenz aussagekräftig. Daher sind sie unabhängig von der Frage der Patientenrelevanz im vorliegenden Dossier von Bedeutung.

Tabelle 4-5: MGIT-auswertbare Patienten in Kohorte 1 der Studie C211

| Population | n |
|--|----|
| ITT | 15 |
| > Bestätigte MDR-TB ¹ | 11 |
| >> MGIT-auswertbare Patienten ² | 8 |

¹ Eine bestätigte MDR-TB schließt alle Patienten ein, die eine TB-Symptomatik aufweisen und bis zu 6 Monate vor Screening oder während des Screenings einen positiven mikrobiologischen und/oder kulturellen Erregernachweis erbracht haben und deren genotypischer oder phänotypischer Resistenztest eine MDR-TB ergeben hat.

² MGIT-auswertbare Patienten haben eine bestätigte MDR-TB und ihr Erregerstatus (MGIT-Ergebnis) ist nicht negativ zur Baseline, bzw. nach Baseline erfolgt ein bestätigter positiver Erregernachweis (d. h. zwei konsekutive positive MGIT-Ergebnisse).

ITT: Intention to treat, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*), MGIT: Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. *Mycobacteria Growth Indicator Tube*), TB: Tuberkulose

Quelle: Eigene Abbildung (18)

Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf

Patientenrelevanz

Die „Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf“ markiert das Ende der Ansteckungsfähigkeit, da der Patient fortan keine Erreger mehr aushustet und somit keine Gefahr für sein direktes Umfeld mehr darstellt. Erst dann ist eine soziale Teilhabe ohne umfangreiche Schutzmaßnahmen (siehe dazu auch Modul 3A) wieder möglich.

Der Endpunkt „Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf“ ist bereits im Endpunkt „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ (siehe unten) enthalten. Im vorliegenden Dossier ist er dennoch darzustellen, weil die Bewertung seines Ausmaßes einen wichtigen Anhaltspunkt für die Übertragung der Evidenz der klinischen Wirksamkeit von Bedaquilin von Erwachsenen auf Jugendliche darstellt.

Operationalisierung

Der Endpunkt „Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf“ wird in der **Studie C211** erhoben.

Für die Analyse der „Bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ (bestätigte Kulturkonversion) kommen in der Studie C211 nur MGIT-auswertbare Patienten infrage. Die bestätigte Erregerfreiheit (bestätigte Kulturkonversion) ist definiert als zwei aufeinanderfolgende negative mikrobiologische Kulturen aus dem Auswurf, deren zugrundliegende Auswurfproben in einem Abstand von mindestens 25 Tagen innerhalb des Analysezeitfensters gewonnen werden.

Bei Patienten mit einer bestätigten Erregerfreiheit (bestätigten Kulturkonversion) wird dieses Ergebnis überschrieben, sofern im Nachhinein wieder ein bestätigter Erregernachweis (definiert als zwei aufeinander folgende positive Kulturnachweise oder ein einmaliger positiver Kulturnachweis, sofern die Studie danach abgebrochen wird) auftreten sollte.

In der **retrospektiven Beobachtungsstudie von Achar *et al.*** wird der Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ berichtet. Dieser wird zu Woche 24, also nach Abschluss der Therapie mit Bedaquilin, sowie zum Datenschnitt am 24.02.2017 ausgewertet.

Die konkrete Operationalisierung dieses Endpunktes ist in der Publikation von Achar *et al.* nicht weiter beschrieben. Es sind keine Informationen darüber verfügbar, ob es sich um eine bestätigte Erregerfreiheit handelt (also zweimalig konsekutiv negative Kulturnachweise vorliegen müssen) oder ob lediglich ein negativer Kulturnachweis zum Analysezeitpunkt ausreichend ist. Es ist außerdem anzunehmen, dass nicht alle in die Analyse eingeschlossenen Patienten im Vorfeld einen Erregernachweis aufweisen und somit auch wahrscheinliche MDR-TB-Fälle in die Auswertung eingegangen sind. Daraus ergibt sich, dass nicht bei allen erregerfreien Patienten tatsächlich eine Kulturkonversion (von positiv zu negativ) stattgefunden hat. Es ist daher unklar, inwieweit die Operationalisierungen in den beiden Studien vergleichbar sind.

Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf

Patientenrelevanz

Eine pulmonale MDR-TB mit kulturellem Erregernachweis gilt als offene Form der TB und als infektiös. Die betroffenen Patienten stellen damit eine Transmissionsquelle und eine unmittelbare Gefahr für ihr direktes Umfeld dar. Zudem besteht das Risiko für den Patienten, dass sich weitere Resistenzen entwickeln, wenn die Erreger nicht möglichst frühzeitig eliminiert werden.

Die ansteckungsfähige Lungentuberkulose gehört zu den im Infektionsschutzgesetz genannten Erkrankungen (§ 34 IfSG), bei welchen umfangreiche Schutzmaßnahmen, wie schlimmstenfalls die Quarantäne, ergriffen werden können (19). Insbesondere das Grundrecht auf Freiheit der Person (Art. 2 Abs. 2 Grundgesetz [GG]) kann damit neben dem allgemeinen Persönlichkeitsrecht (Art. 2 Abs. 1 GG) der Patienten empfindlich eingeschränkt werden (20). Auch die deutsche Kinder- und Jugendlichen-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Behandlung der TB führt aus, dass „alle Kinder und Jugendlichen mit Verdacht auf eine infektiöse Lungen-TB (...) bis zum Ausschluss der Infektiosität zu isolieren [sind]“. Die Entisolierung bei einer MDR-TB wird nach mindestens zwei negativen Kulturen empfohlen. (6)

Die unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ ergibt sich aus der gesetzlich angeordneten Absonderung der Patienten mit ansteckungsfähiger Lungentuberkulose. Die damit einhergehenden umfangreichen Isolationsmaßnahmen führen zu starken Einschränkungen des privaten Lebens der Betroffenen und ihrer Angehörigen, insbesondere bei langer Dauer der Isolation. Im Nutzenbewertungsverfahren für die Population der Erwachsenen stimmte der G-BA zu, dass die „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ ein definierender Parameter für die Ansteckungsfähigkeit und Isolierung ist (8). Der Endpunkt „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ ist aufgrund seiner eindeutigen und vergleichbaren

Operationalisierung in der Studie C211 sowie der RCT C208 für die Übertragung der Evidenz aussagekräftig und daher unabhängig von der Frage der Patientenrelevanz in dem vorliegenden Dossier von Bedeutung.

Operationalisierung

Die „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ wird in der **Studie C211** erhoben.

Die „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ (engl. *Time to Culture Conversion*) wird für die Interimsanalyse zu Woche 24 basierend auf der Population der MGIT-auswertbaren Patienten analysiert.

Die „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ ist definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation (Bedaquilin zusammen mit der Sockeltherapie) bis zum Datum der ersten von zwei aufeinanderfolgenden negativen mikrobiologischen Kulturen aus dem Auswurf (bestätigte Erregerfreiheit), die im Abstand von mindestens 25 Tagen entnommen werden.

Bei Patienten, die keine bestätigte Erregerfreiheit während der Studie bzw. des Analysezeitraums erreichen, wird die „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ zum Zeitpunkt der letzten Sputum-Untersuchung oder am Ende des Analysezeitfensters (je nachdem, was zuerst eintritt) zensiert.

Bei Patienten, die zunächst eine bestätigte Erregerfreiheit erreichen, wird das Ergebnis „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ überschrieben, sofern sie danach wieder ein bestätigtes erregerpositives MGIT-Ergebnis (definiert als zwei konsekutive Sputumproben mit Erregernachweis oder einer einzelnen erregerpositiven Sputumprobe, sofern die Studie unmittelbar danach abgebrochen wird) aufweisen. Diese Patienten werden wieder als „mit kulturell bestätigtem Erregernachweis“ gewertet und ihre zuvor ausgewiesene „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ wird überschrieben.

Rückfälle

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Rückfälle“ ist nicht patientenrelevant, was auch der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren für die Population der Erwachsenen (21) bestätigt hat. Dieser Endpunkt wird hier im Rahmen der Evidenzübertragung dargestellt.

Operationalisierung

Der Endpunkt „Rückfälle“ wird in der **Studie C211** erhoben und ist nur auf MGIT-auswertbare Patienten anwendbar.

Gemäß SAP liegt ein Rückfall vor, wenn ein Patient

- einen bestätigten positiven Kulturnachweis hat (also in zwei konsekutiven Auswurfproben Erreger aufweist) oder
- einen einmaligen positiven Kulturnachweis hat (also einmalig Erreger in seiner Auswurfprobe aufweist), sofern er die Studie danach abbricht,

nachdem er während oder nach der Behandlung eine bestätigte Kulturkonversion (also eine bestätigte Erregerfreiheit) erzielen konnte. Um als Rückfall eingestuft zu werden, muss der isolierte *M. tuberculosis*-Erreger entweder den gleichen oder einen unbekanntem Genotyp im Vergleich zur Baseline aufweisen.

Vorteilhaftes Behandlungsergebnis

Patientenrelevanz

Da üblicherweise nicht alle Kinder und Jugendlichen eine mikrobiologisch bestätigte MDR-TB zu Beginn der Behandlung aufweisen, ist es in dieser Population nicht sinnvoll, „Heilung“ ausschließlich über mikrobiologische Parameter zu definieren, wie dies bei Erwachsenen umgesetzt wird. Ein Teil der Kinder und Jugendlichen wird diese Definition von Heilung aufgrund des fehlenden Erregernachweises nicht erfüllen können. Kinder und Jugendliche mit resistenter Tuberkulose gelten aufgrunddessen laut *Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children* des *Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis* als geheilt bzw. wahrscheinlich geheilt, wenn sie die Tuberkulose-Behandlung vollständig abgeschlossen haben und körperliche, radiologische und – sofern vorhanden – mikrobiologische Symptome zurückgegangen sind (22). Negative Kulturnachweise sind demnach keine zwingende Voraussetzung, um die Kriterien einer „wahrscheinlichen Heilung“ zu erfüllen.

In der Studie C211 werden die oben genannten Kriterien durch den zusammengesetzten Endpunkt „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ abgedeckt, der somit stellvertretend für „Heilung“ bei Kindern und Jugendlichen steht.

Die möglichst frühzeitige Heilung der pulmonalen MDR-TB ist das oberste Ziel der antituberkulösen Therapie, da somit der frühzeitige Tod des Patienten und Rückfälle verhindert werden können. Darüber hinaus ist Heilung ein wichtiger Bestandteil der TB-Präventionsmaßnahmen, da nur so die Entstehung weiterer Resistenzen sowie die Ausbreitung der MDR-TB verhindert werden können. Die Heilung, bzw. in diesem Fall das „Vorteilhafte Behandlungsergebnis“, ist somit in höchstem Maße patientenrelevant. Zudem muss diesem Aspekt eine große gesamtgesellschaftliche Bedeutung beigemessen werden.

Operationalisierung

Das „Vorteilhafte Behandlungsergebnis“ wird in der **Studie C211** erhoben. Zum Analysezeitpunkt Woche 24 wird das vorteilhafte Behandlungsergebnis in der Studie C211 wie folgt operationalisiert:

Ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis liegt vor, wenn die folgenden drei Bedingungen zutreffen:

1. Der Patient hat die MDR-TB-Behandlung gemäß Behandlungsplan bis Woche 24 abgeschlossen UND
2. der Patient weist gemäß einer umfassenden Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt keine Anzeichen und Symptome einer TB-Erkrankung (inklusive radiologischer Ergebnisse, sofern angebracht) mehr auf UND
3. der Patient fällt in eine der folgenden drei mikrobiologischen Kategorien:
 - a. Mikrobiologische Proben (inkl. Auswurfproben) sind für das Analysezeitfenster (hier bis Woche 24) vorhanden: Für ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis muss eine bestätigte Kulturkonversion (d. h. eine bestätigte Erregerfreiheit) innerhalb des Analysezeitfensters erreicht werden. Eine bestätigte Kulturkonversion ist definiert als zwei aufeinanderfolgende negative Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen gewonnen werden. Die letzte der beiden Kulturen soll dabei innerhalb des Analysezeitfensters liegen, außer eine neue mikrobiologische Probe kann nicht mehr gewonnen werden.
 - b. Nach Baseline liegt keine oder nur eine Auswurfprobe vor: Bei einem Patienten, der post-Baseline keine Sputumproben produzieren kann, wird angenommen, dass er ein „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ hat, sofern er die Therapie (hier bis Woche 24) beendet hat. Sofern der Patient eine einzige positive post-Baseline Kultur aufweist, soll die umfassende Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt im Analysezeitfenster mindestens sechs Monate nach der positiven Kultur durchgeführt werden.
 - c. Es sind mindestens zwei akzeptable post-Baseline Sputumproben verfügbar, deren Kulturnachweis negativ für MDR-TB ist, aber der Patient ist nicht in der Lage, Sputum über das gesamte Analysezeitfenster zu produzieren: Dem Patienten wird das Ergebnis „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ zugeordnet, sofern die letzten zwei Kulturen negativ sind und der Patient die Behandlung (hier bis Woche 24) abgeschlossen hat.

Die Auswertung des Endpunktes „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ basiert auf der Intention to treat (ITT)-Population, da auch Patienten ohne suffiziente Kulturnachweise mit diesem Endpunkt erfasst werden können.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität wird in den vorliegenden Studien nicht erhoben.

Sicherheit und Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE), die mit Hilfe der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit erfasst werden, können in Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit Einfluss auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten haben. Insbesondere das Auftreten von schwerwiegenden UE (SUE), die sich z. B. in einem spontanen Krankenhausaufenthalt oder einem lebensbedrohlichen Gesundheitszustand äußern, hat einen hohen Stellenwert und Patientenrelevanz. Grundsätzlich werden UE als patientenrelevant anerkannt, da sie einen „Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ messen (12).

Operationalisierung

Eine systematische Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgt in der **Studie C211**. Bei **Achar et al.** sind eine Übersicht zu der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie einige Erläuterungen zur QT-Zeitverlängerung dem Fließtext zu entnehmen.

Sicherheit und Verträglichkeit werden in der **Studie C211** wie folgt operationalisiert:

- Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse (SUE)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin/eines oder mehrerer Medikamente der Sockeltherapie führen
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) nach standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ):
 - Akute Pankreatitis
 - Rhabdomyolyse/Myopathie
 - Schwere Ereignisse der Haut
 - Torsades de Pointes/QT-Verlängerung
 - Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber

Die Erfassung der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit erfolgt in der Studie C211 gemäß den internationalen Standards über eine Kodierung gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Ergänzend werden die UE zur detaillierten Betrachtung nach Systemorganklasse (engl. *System Organ Class*, SOC) nach bevorzugter Bezeichnung (engl. *Preferred Term*, PT) dargestellt.

Die **Einstufung der Schweregrade** erfolgt in der Studie C211 gemäß DMID (*Division of Microbiology and Infectious Diseases*) *Pediatric Toxicity Tables* November 2007. Die Stufen des DMID sind folgendermaßen operationalisiert:

- Grad 1 (mild): vorübergehendes oder leichtes Unwohlsein (< 48 Stunden); keine medizinische Intervention/Therapie notwendig.
- Grad 2 (moderat): milde bis moderate Einschränkung der Aktivität; etwas Unterstützung kann erforderlich sein; keine oder minimale medizinische Intervention/Therapie notwendig.
- Grad 3 (schwer): deutliche Einschränkung der Aktivität; etwas Unterstützung in der Regel erforderlich; medizinische Intervention/Therapie erforderlich; möglicherweise Hospitalisierung.
- Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich): enorme Einschränkung der Aktivität; signifikante Unterstützung erforderlich; signifikante medizinische Intervention/Therapie notwendig; Hospitalisierung oder Hospizbetreuung wahrscheinlich.

Zusätzliche Kriterien für die Einstufung der Schweregrade für Funktionsstörung der Schilddrüse, Hörverlust, Arthralgie und Arthritis werden gemäß *Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children* des *Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis* (22) übernommen.

Des Weiteren werden **Therapieabbrüche** von Bedaquilin bzw. eines oder mehrerer Medikamente der Sockeltherapie aufgrund von UE als patientenrelevant eingestuft, da diese ebenfalls Auskunft über die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie geben.

Zur Präzisierung der UE, die z. B. im Zusammenhang mit einer Wirkstoffklasse oder einem Wirkmechanismus in Verbindung stehen könnten, werden die im Studienprotokoll präspezifizierten UESI entsprechend einer standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) betrachtet.

In der **retrospektiven Beobachtungsstudie von Achar et al.** wird Kardiotoxizität gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.03 definiert.

Die UE werden wie folgt ausgewiesen:

- Kein Grad 3 oder 4
- Grad 3 oder 4, die nicht im Zusammenhang mit Bedaquilin stehen
- Grad 3 oder 4, die im Zusammenhang mit Bedaquilin stehen

Detailliertere Informationen stehen nicht zur Verfügung.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

(gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Aufgrund der geringen Patientenzahl werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da es sich bei der zugrunde liegenden Studie C211 um eine einarmige Studie handelt, können keine indirekten Vergleiche mittels Brückenkomparator durchgeführt werden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|----------------|----------------------------|-------------------|--|--------------------------------|--|
| STREAM Stage 2 | nein | nein | laufend | 132 Wochen | <p>4 Studienarme:</p> <p>A) „WHO-Regime 2011“ lokal verwendete MDR-TB Regime, die von der WHO empfohlen sind (gem. WHO-Leitlinie 2011)</p> <p>B) „Bangladesch-Regime“ bis Woche 16: KM + INH + PTO + MFX/LFX + CFZ + EMB + PZA, ab Woche 16 bis Woche 40: MFX/LFX + CFZ + EMB + PZA</p> <p>C) „40 Wochen orales-Regime“ bis Woche 16: INH + PTO + BDQ + LFX + CFZ + EMB + PZA, ab Woche 16 bis Woche 40: BDQ + LFX + CFZ + EMB + PZA</p> <p>D) „28 Wochen Regime“ bis Woche 8: KM + INH + BDQ + LFX + CFZ + PZA, ab Woche 8 bis Woche 28: BDQ + LFX + CFZ + PZA</p> |

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|--|-------------------------------|----------------------|---|--------------------------------------|--------------|
| BDQ: Bedaquilin, CFZ: Clofazimin, EMB: Ethambutol, KM: Kanamycin, INH: Hochdosis-Isoniazid (engl. <i>Isoniazid Highdose</i>), LFX: Levofloxacin, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>), MFX: Moxifloxacin, PTO: Prothionamid, PZA: Pyrazinamid, WHO: Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i>) | | | | | |

Sponsor der STREAM-Studie (offizieller Titel: *The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB*) ist die Internationale Vereinigung gegen Tuberkulose und Lungenerkrankungen (engl. *The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, IUATLD). Bei der Studie handelt es sich um eine Plattformstudie, welche insgesamt vier unterschiedliche Arme von MDR-TB-Regimen, die teilweise auch Bedaquilin enthalten (Arm C und Arm D), miteinander vergleicht. Die Rekrutierung ist zwischenzeitlich abgeschlossen.

Primäres Ziel in der Stage 2 der STREAM-Studie ist der Vergleich des Armes C (Bedaquilin ist Bestandteil des Therapieregimes) mit dem Kontrollarm B. Eingeschlossen werden Patienten ab einem Alter von 15 Jahren. Die Studie wird damit teilweise innerhalb des in diesem Dossier beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt.

Aufgrund zahlreicher Veränderungen bei den Therapieschemata der MDR-TB in den letzten Jahren ist es zu Verzögerungen in der STREAM-Studie gekommen. Der finale Studienbericht zur STREAM Stage 2 wird derzeit für das vierte Quartal 2023 erwartet. Die EMA hat im Rahmen der Zulassungserneuerung im Januar 2018 dieser aktualisierten Timeline zugestimmt (23).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der hier abgebildete Studienstatus entspricht dem Stand vom 10.02.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---|--|
| STREAM Stage 2 | Die Studie läuft derzeit noch, Interimsergebnisse zu den Bedaquilin-haltigen Armen sind nicht verfügbar. |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>) | |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

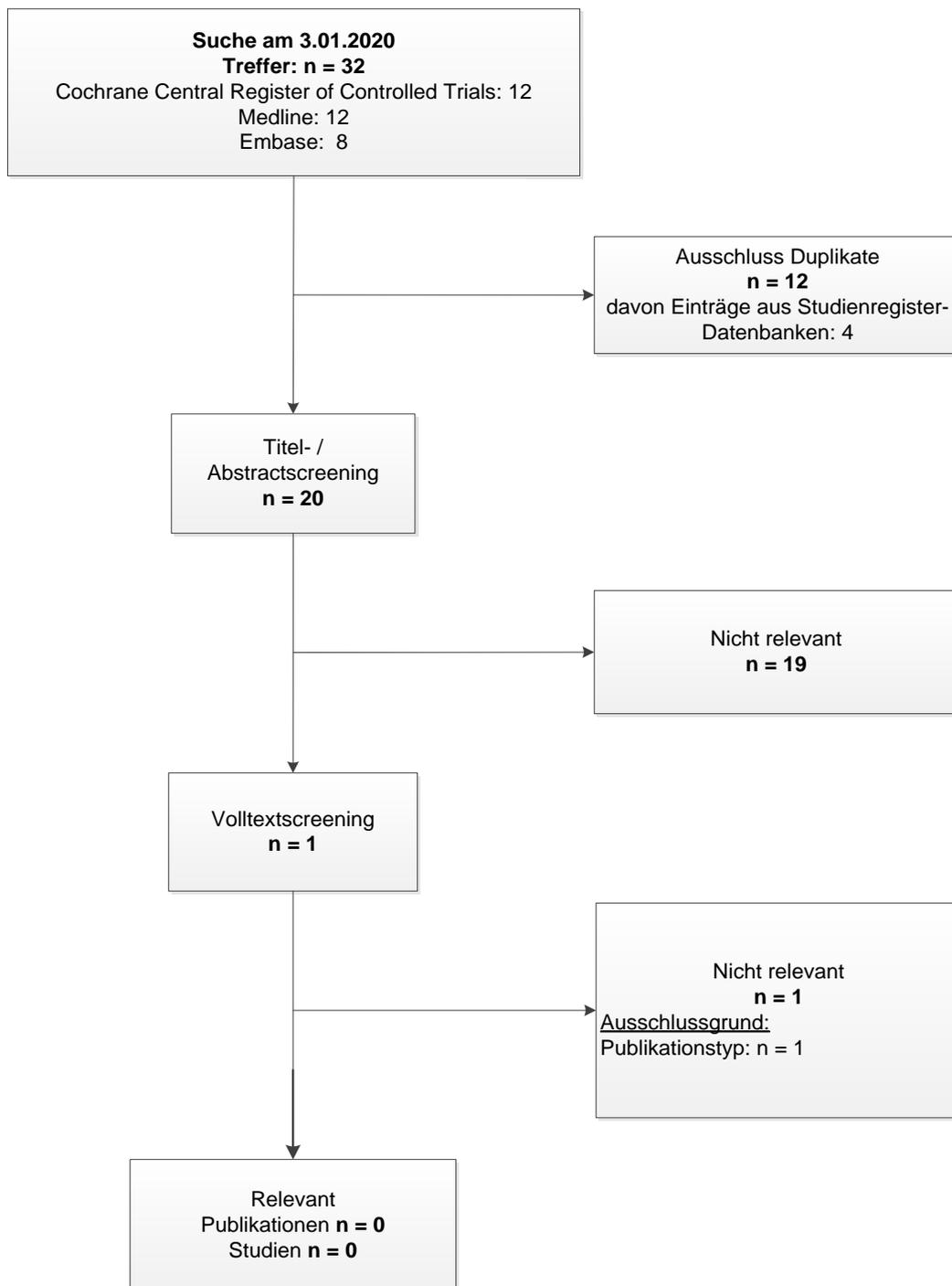
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 03.01.2020 durchgeführt und liegt somit zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers nicht länger als drei Monate zurück.

Hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) wurde unter den Treffern der systematischen bibliografischen Literaturrecherche keine relevante Publikation oder RCT für die Bewertung von Bedaquilin in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|--|---|---|--|
| STREAM | ClinicalTrials.gov NCT02409290 (24), EudraCT Number: 2014-003372-23 (25) WHO ICTRP (26) | ja | nein | laufend |
| <p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>)</p> | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-8 entspricht dem Stand vom 3.12.2019 bzw. 13.12.2019 und 16.12.2019 und liegt somit nicht länger als drei Monate zurück.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|---|---|---|---|
| STREAM Stage 2 (NCT02409290) | Dossier Bedaquilin, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-01-15-D-433) (27) Nutzenbewertung G-BA (28) | ja | nein | ja (24) |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>) | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Internetseite des G-BA wurde am 10.02.2020 auf Studien zu Bedaquilin und andere Arzneimittel in der Indikation „multiresistente pulmonale Tuberkulose“ (MDR-TB) gescreent.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| Es wurde keine relevante RCT identifiziert. | | | | | | |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| Es wurde keine relevante RCT identifiziert. | | | | | | |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>)</p> | | | | | | |

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---------------|--|---|---|--|--|--|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie Gruppe | N | Alter (Jahre) | Geschlecht w/m (%) | <i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i> |
|--|----------|--------------------------|-------------------------------|---|
| <Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2> | | | | |
| | | | | |

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|------------|---|---------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits-bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|--------|--------------|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| | | | | | |
| | | | | | |

| |
|--|
| |
|--|

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf

ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht

ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben) |
|------------|--|
| <Studie 1> | |
| | |
| | |

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt Studie | Alter | Geschlecht | <Effektmo- difikator-a> | <Effektmo- difikator-b> | <Effektmo- difikator-c> | <Effektmo- difikator-d> |
|---|-------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Gesamtmortalität | | | | | | |
| <Studie 1> | | | | | | |
| <Studie 2> | | | | | | |
| <Endpunkt 2> | | | | | | |
| ... | | | | | | |
| ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. | | | | | | |

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

| Endpunkt Studie | Alter | Geschlecht | <Effektmo- difikator-a> | <Effektmo- difikator-b> | <Effektmo- difikator-c> | <Effektmo- difikator-d> |
|---------------------------|-------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Gesamtmortalität | | | | | | |
| <Studie 1> | | | | | | |
| <Studie 2> | | | | | | |
| <Endpunkt 2> | | | | | | |
| ... | | | | | | |
| k.A.: keine Angabe. | | | | | | |

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Ein indirekter Vergleich auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien kann zur Darstellung des Zusatznutzens von Bedaquilin nicht durchgeführt werden, da sowohl im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche als auch bei der Suche in Studienregistern keine randomisierten kontrollierten Studien in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet identifiziert werden konnten.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Intervention | <Vergleichs-therapie 1> | <Vergleichs-therapie 2> | <Vergleichs-therapie 3> |
|----------------|--------------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | <Studie 1> | • | | • | • |
| 2 | <Studie 2> <Studie 3> | • • | | • • | |
| 1 | <Studie 4> | | • | • | • |
| etc. | etc. | etc. | etc. | | |

Nicht zutreffend.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0) |
|------------|--|
| <Studie 1> | |
| | |
| | |

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | |
| | | | | |

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|--------------------|----------------------------|-------------------|--|----------------|---------------|
| TMC207-C211 (C211) | ja | ja | laufend | 120 Wochen | Bedaquilin/BR |
| TMC207TBC2001 | nein | ja | abgeschlossen | bis 102 Wochen | Bedaquilin/BR |
| TMC207TBC-C4001 | nein | ja | abgeschlossen | 240 Wochen | Bedaquilin/BR |
| TMC207TBC-C4002 | nein | ja | laufend | 240 Wochen | Bedaquilin/BR |

BR: Sockeltherapie (engl. *Background Regime*)

Geben Sie an, welchen Stand die Information Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-30 entsprechen dem Stand vom 10.02.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|--|
| TMC207TBC2001 | Die eingeschlossenen Patienten sind über 18 Jahre alt und entsprechen somit nicht der in diesem Nutzendossier betrachteten Population. |
| TMC207TBC-C4001 | Die eingeschlossenen Patienten sind über 18 Jahre alt und entsprechen somit nicht der in diesem Nutzendossier betrachteten Population. |
| TMC207TBC-C4002 | Es liegen bislang keine Daten zu Patienten in der für dieses Nutzendossier relevanten Altersgruppe vor. |

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Da die zuvor in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschriebene systematische Literaturrecherche keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Bedaquilin für das hier betrachtete Anwendungsgebiet hervorgebracht hat, wird zusätzlich eine zweistufige systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken *EMBASE*, *MEDLINE* und *Cochrane CENTRAL* durchgeführt, um mögliche weitere Untersuchungen eines niedrigeren Evidenzniveaus zu identifizieren.

Im ersten Schritt wird eine Einschränkung auf eine Intervention mit Bedaquilin vorgenommen, sodass zunächst nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht wird. Im zweiten Schritt wird eine Suche nach weiteren Untersuchungen ohne Einschränkung auf eine bestimmte Intervention durchgeführt, wobei die Ergebnisse aus der ersten Suche ausgeschlossen werden.

Ziel dieser Suchstrategie ist es einerseits, die bestverfügbare Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel Bedaquilin zu identifizieren. Andererseits soll eine aus der Literatur generierte historische Kontrollgruppe abgeleitet werden. Diese soll anschließend der in der zulassungsbegründenden Studie C211 dargestellten Interventionsgruppe vergleichend gegenübergestellt werden.

Nachfolgend ist das Flussdiagramm für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Bedaquilin dargestellt (Schritt 1):

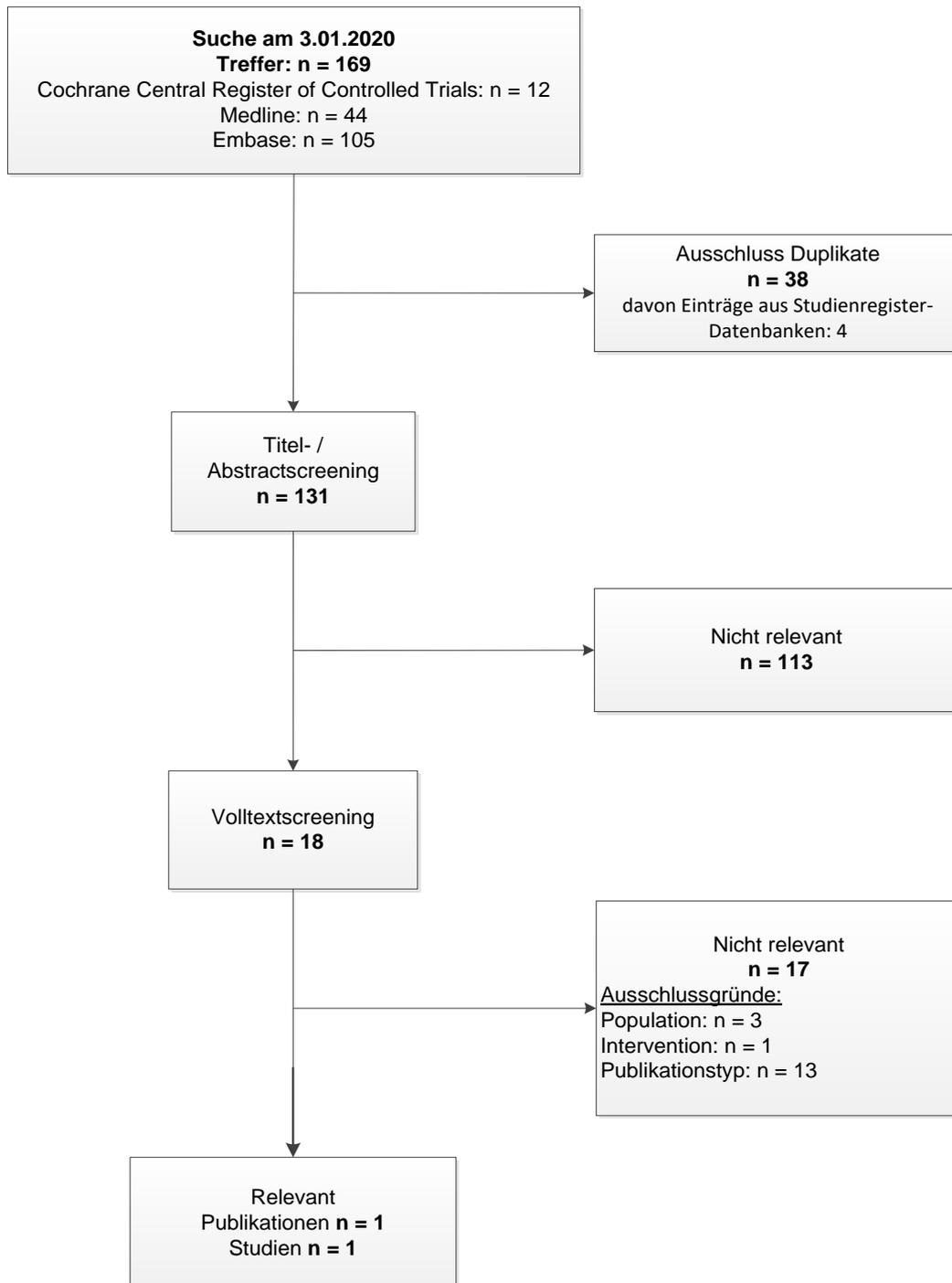
Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Bedaquilin

Zur Identifikation relevanter Evidenz werden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien angewendet:

Tabelle 4-32: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung der systematischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Bedaquilin

| Kategorie | Nr. | Einschlusskriterien | Nr. | Ausschlusskriterien | Begründung |
|---------------------|-----|---|-----|--|--|
| Patientenpopulation | E1 | Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) | A1 | Patientenpopulation nicht der Fachinformation entsprechend | Konsistenz mit der Fachinformation |
| Intervention | E2 | Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie in einer Dosierung von Woche 1-2: 400 mg (4 Tabletten zu je 100 mg) einmal täglich In den Wochen 3-24: 200 mg (2 Tabletten zu je 100 mg) dreimal pro Woche | A2 | Intervention abweichend | Konsistenz mit der Fachinformation |
| Vergleichstherapie | E3 | Keine Einschränkung | A3 | Keine | |
| Endpunkte | E4 | Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 angegebenen patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit | A4 | Keine Endpunkte angegeben | Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben des § 35b Abs. 1 SGB V (10) und des 2. Kapitels, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (11) |
| Studientyp | E5 | RCTs, nicht randomisierte, vergleichende Studien, einarmige Kohortenstudien, Fallserien und Meta-Analysen | A5 | Klinische Studien der Phase I, Tierexperimentelle Studien | Darstellung des bestmöglichen Evidenzlevels für das zu bewertende Arzneimittel Bedaquilin |
| Studiendauer | E6 | Mindestens 24 Wochen | A6 | < 24 Wochen | Konsistenz mit der |

| Kategorie | Nr. | Einschlusskriterien | Nr. | Ausschlusskriterien | Begründung |
|--|-----|--|-----|---------------------------------------|-----------------|
| | | | | | Fachinformation |
| Publikationstyp | E7 | Primärpublikationen als Volltexte oder Studienberichte | A7 | Abweichende Publikationstypen | |
| Publikationssprache | E8 | Volltexte in Englisch oder Deutsch | A8 | Volltexte nicht Englisch oder Deutsch | |
| G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>), SGB V: Sozialgesetzbuch fünftes Buch, VerfO: Verfahrensordnung | | | | | |

Es werden Publikationen eingeschlossen, die alle Einschluss-, aber keine der Ausschlusskriterien erfüllen.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien kann nach Titel-/Abstract- und Volltext-Screening eine relevante Literaturstelle für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Bedaquilin identifiziert werden. Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie von Achar *et al.*, welche sich mit Patienten im Kindes- und Jugendalter befasst, die *off-label* mit Bedaquilin als Teil einer antituberkulösen Kombinationstherapie behandelt werden (2). Die aus dieser Literaturstelle resultierenden Ergebnisse werden unterstützend zur Zulassungsbegründenden Studie C211 in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dargestellt.

Die Suche nach weiteren Untersuchungen im Anwendungsgebiet mit alternativen Arzneimitteln ist in dem nachfolgenden Flussdiagramm abgebildet (Schritt 2):

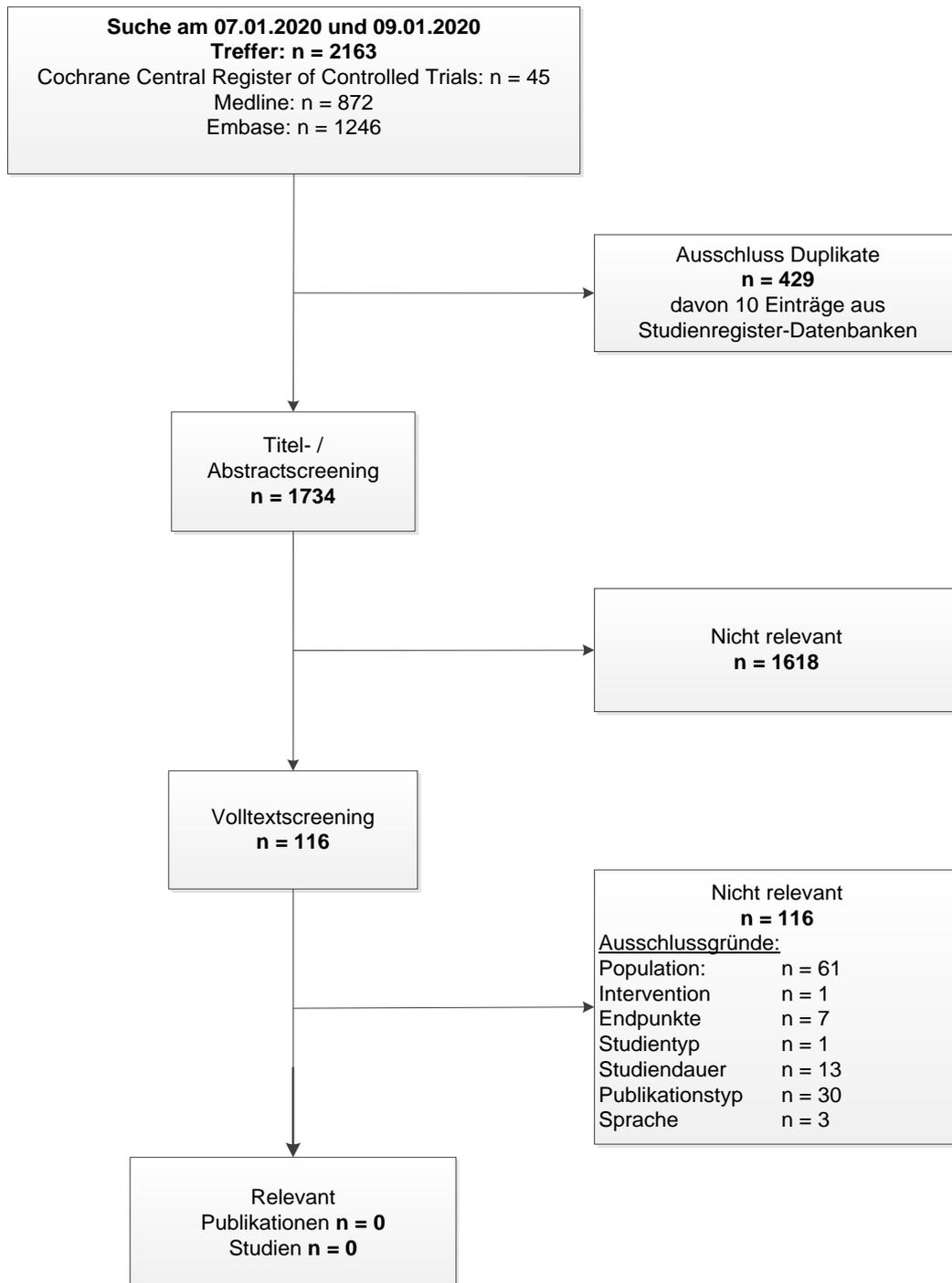
Suche nach weiteren Untersuchungen im Anwendungsgebiet mit alternativen Arzneimitteln

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen im Anwendungsgebiet

Im Zuge der systematischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen ohne Einschränkung auf eine Intervention können nach Entfernung von Duplikaten insgesamt 1.734 Literaturstellen in den bibliografischen Datenbanken identifiziert werden.

Im Anschluss erfolgt eine Bewertung der entsprechenden Publikationen mittels definierter Ein- und Ausschlusskriterien. Diese sind für die Suche nach weiteren Untersuchungen im Anwendungsgebiet mit alternativen Arzneimitteln im Folgenden dargestellt:

Tabelle 4-33: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung der systematischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen für alternative Interventionen im Anwendungsgebiet

| Kategorie | Nr. | Einschlusskriterien | Nr. | Ausschlusskriterien | Begründung |
|---------------------|-----|---|-----|--|--|
| Patientenpopulation | E1 | Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) | A1 | Patientenpopulation nicht der Fachinformation entsprechend | Konsistenz mit der Fachinformation |
| Intervention | E2 | Antituberkulotische Kombinationstherapie zur Behandlung der pulmonalen MDR-TB | A2 | Intervention abweichend | Herleitung eines historischen Kontrollarms |
| Vergleichstherapie | E3 | Keine Einschränkung | A3 | Keine | |
| Endpunkte | E4 | Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 angegebenen patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit | A4 | Keine Endpunkte angegeben | Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben des § 35b Abs. 1 SGB V (10) und des 2. Kapitels, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (11) |
| Studientyp | E5 | RCTs, nicht randomisierte, vergleichende Studien, einarmige Kohortenstudien, Fallserien und Meta-Analysen | A5 | Klinische Studien der Phase I, Tierexperimentelle Studien | |
| Studiendauer | E6 | Mindestens 24 Wochen | A6 | < 24 Wochen | |
| Publikationstyp | E7 | Primärpublikationen als Volltexte oder Studienberichte | A7 | Abweichende Publikationstypen | |
| Publikationssprache | E8 | Volltexte in Englisch oder Deutsch | A8 | Volltexte nicht Englisch oder Deutsch | |

| Kategorie | Nr. | Einschlusskriterien | Nr. | Ausschlusskriterien | Begründung |
|--|-----|---------------------|-----|---------------------|------------|
| G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>), SGB V: Sozialgesetzbuch fünftes Buch, VerfO: Verfahrensordnung | | | | | |

Es werden Publikationen eingeschlossen, die alle Einschluss-, aber keine der Ausschlusskriterien erfüllen.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien verbleiben nach Titel-/Abstract-Screening insgesamt 116 Literaturstellen für weitere Untersuchungen mit alternativen Interventionen, welche im Volltext gescreent werden. Diese werden nach dem Volltext-Screening allerdings ebenfalls ausgeschlossen, da diverse Limitationen (keine Vergleichbarkeit der Studiendauer, abweichende sowie teilweise fehlende Angaben zur Operationalisierung von Endpunkten, fehlende oder ungenaue Patientendaten etc.) dazu führen, dass sie für eine vergleichende Gegenüberstellung mit dem Interventionsarm mit Bedaquilin aus der Studie C211 nicht geeignet sind (siehe dazu auch Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen). Dies wird im Folgenden näher ausgeführt:

- Keine Vergleichbarkeit der Studiendauer: Die identifizierten Publikationen berichten regelhaft die Ergebnisse nach einer vollständig abgeschlossenen MDR-TB-Behandlung, Interimsdaten zu Woche 24 liegen zumeist nicht vor.¹⁷ (30). Aus der zulassungsbegründenden Studie C211 liegt bislang ausschließlich eine Interimsanalyse zu Woche 24 vor. Damit weichen die Studiendauern zwischen der zulassungsbegründenden Studie C211 und den in der Literatur identifizierten Publikationen ab, so dass die Ergebnisse nicht vergleichbar sind.
- Abweichende bzw. fehlende Angaben zur Operationalisierung von Endpunkten: Hinsichtlich der Endpunkte führen abweichende Operationalisierungen zu einer Limitation der Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Zum Teil wird auf die Operationalisierung nicht eingegangen. Insbesondere bei „vorteilhaftem Behandlungsergebnis“ bzw. „Heilung“ kommt es zu erheblichen Abweichungen zwischen den Publikationen. Die Daten sind daher nicht vergleichbar.
- Fehlende oder ungenaue Patientendaten: Die identifizierten Publikationen liefern entweder gar keine oder unvollständige individuelle Patientendaten. So ist ein Zuschneiden der Population auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Altersgruppe der Zwölf- bis unter 18-Jährigen nicht möglich.

Insgesamt führen die geschilderten Limitationen dazu, dass eine hinreichende Vergleichbarkeit

¹⁷ Lediglich die Publikation von Hesselting et al. berichtet das Therapieergebnis nach sechs Monaten bei zwei Jugendlichen mit MDR-TB, die in das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet fallen. Allerdings wird hier das Ergebnis lediglich als „well“ ohne weitere Angaben zur Operationalisierung klassifiziert, so dass sich auch diese Daten, abgesehen von der geringen Fallzahl, nicht für einen Vergleich eignen.

der in der Literatur identifizierten Populationen mit der in der Zulassungsbegründenden Studie C211 untersuchten Kohorte 1 nicht sichergestellt werden kann. Von dem Ansatz eines (naiven) historischen Vergleiches wird daher im Folgenden Abstand genommen und ausschließlich die Evidenz aus der Zulassungsbegründenden Studie C211 sowie ergänzend der Publikation von Achar *et al.* dargestellt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|---|---|---|--|
| TMC207-C211 | ClinicalTrials.gov NCT02354014 (30); WHO ICTRP NCT02354014 (32); EU-CTR 2014-003372-23 (EudraCT Number) (32) | ja | nein | laufend |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-34 entspricht dem Stand vom 3.12.2019 bzw. 13.12.2019 und 16.12.2019 und liegt somit nicht länger als drei Monate zurück.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-35: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---------------------|---|---|--------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| Studie C211 | ja | ja | nein | ja (1) | ja (30) | nein |
| Achar <i>et al.</i> | nein | nein | ja | nein | nein | ja (2) |

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregister-einträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Als nicht randomisierte, einarmige Studien werden die zulassungsbegründende Studie C211 und die Studie von Achar *et al.* dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studien-design | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|---|--|--|---|---|---|
| C211 | Einarmige, offene, multi-zentrische Phase II-Studie | Kinder im Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler MDR-TB (inkl. RR-TB, XDR-TB und prä-XDR-TB) Kohorte 1: ≥ 12 bis < 18 Jahre Kohorte 2: ≥ 5 bis < 12 Jahre Kohorte 3: ≥ 2 bis < 5 Jahre Kohorte 4: 0 Monate bis < 2 Jahre | Kohorte 1: Bedaquilin/BR (N = 15) | Screening-Phase: Bis zu 30 Tage vor Behandlungsbeginn Open Label-Behandlungsphase: Bedaquilin/BR für 24 Wochen Nachbeobachtungsphase (Follow Up-Phase): Fortführung BR bis zu Woche 120 Sofern die Behandlung mit BR vorher abgeschlossen ist, erfolgt trotzdem eine Nachbeobachtung bis Woche 120. Gesamtstudiendauer: 120 Wochen Datenschnitt: 24-Wochen-Analyse (primäre Analyse) für Kohorte 1: 14. November 2017 | Studienzentren: Russland, Südafrika, Philippinen Zeitraum: Beginn 04. Mai 2016 Laufende Studie (Rekrutierung laufend) | Primäre Endpunkte: - Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin über eine 24-wöchige Behandlungszeit in jeder Alterskohorte - Pharmakokinetik von Bedaquilin über eine 24-wöchige Behandlungszeit in jeder Alterskohorte Wirksamkeitsendpunkte: - Anhaltende klinische Heilung, definiert als der Anteil an Patienten mit vorteilhaftem Behandlungsergebnis zu Woche 24 und zum Studienende - Zeit bis zur ersten bestätigten Kulturkonversion, zur Konversion des Sputumabstriches oder anderer mikrobiologischer Proben - Mortalität während der Behandlungs- oder Follow Up-Phase |

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

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|--|---|---|--------------------------------|---|--|
| Achar <i>et al.</i> | Einarmige retro- spektive Beobach- tungsstudie | Kinder und Jugendliche < 18 Jahre mit MDR- TB einschließlich XDR-TB | Arm 1: Bedaquilin/BR (n = 27) | Bedaquilin/BR für 24 Wochen | Länder: Weißrussland, Südafrika, Tadschikistan, Usbekistan Zeitraum: November 2014 – Januar 2017 | Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse Erregerfreiheit im Auswurf |
| BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>), N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe, prä-XDR-TB: prä-extensiv resistente Tuberkulose (engl. <i>Pre-Extensively Drug Resistant Tuberculosis</i>), RR-TB: Rifampicin-resistente Tuberkulose, XDR-TB: extensiv resistente Tuberkulose (engl. <i>Extensively Drug Resistant Tuberculosis</i>) | | | | | | |

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Bedaquilin/BR | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|--|---|---|
| C211 | 2 Wochen täglich 400 mg Bedaquilin/BR (gemäß FI (9)) 2 Wochen täglich 400 mg Bedaquilin/BR (gemäß FI (9)) + 22 Wochen 3x wöchentlich 200 mg Bedaquilin/BR (gemäß FI (9)) + bis zu 96 Wochen Fortsetzung der MDR-TB Behandlung ausschließlich mit BR | Start einer MDR-TB-Behandlung innerhalb von 8 Wochen vor Studienstart gestattet mit folgenden Einschränkungen: <ul style="list-style-type: none"> • Delamanid darf nicht innerhalb dieser 8 Wochen vor Studienstart verabreicht werden. • Azithromycin und Anti-Malaria-Chinolone dürfen nicht in den letzten 7 Tagen vor Studienstart gegeben werden. • Clofazimin darf nicht in den letzten 7 Tagen vor Studienstart gegeben werden, es sei denn, die im Protokoll definierte kurze Sockeltherapie findet Anwendung. |
| Achar <i>et al.</i> | 2 Wochen täglich 400 mg Bedaquilin/BR + 6 Monate 3x wöchentlich 200 mg Bedaquilin/BR Eine Patientin mit einem Körpergewicht von 35 kg erhält in den ersten zwei Wochen tgl. 300 mg Bedaquilin. | NV |
| BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), ggf.: gegebenenfalls, FI: Fachinformation, kg: Kilogramm, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>), mg: Milligramm, tgl.: täglich, NV: Nicht verfügbar | | |

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

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie Gruppe | N | Geschlecht n (%) | Alter (Jahre) Median (Min; Max) | Ethnizität n (%) | Körpergröße (cm) Median (Min; Max) | Körpergewicht (kg) Median (Min; Max) | Body Mass Index (BMI) Median (Min; Max) | Land n (%) |
|--|----|------------------------|---------------------------------|--|------------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| C211, ITT-Population | | | | | | | | |
| Bedaquilin/BR | 15 | 12 w (80) 3 m (20) | 16 (14; 17) | Asiatisch: 2 (13,3) Schwarz: 8 (53,3) Weiß: 5 (33,3) | 157,20 (150,0; 175,0) | 46,20 (38,4; 75,0) | 17,90 (15,6; 27,9) | Philippinen: 2 (13,3) Russland: 5 (33,3) Südafrika: 8 (53,3) |
| Achar <i>et al.</i> | | | | | | | | |
| Bedaquilin/BR | 27 | 15 w (56) 12 m (44) | 16 (10; 17) ¹ | NV | NV | 50,0 (35,0; 76,0) | 18,50 (17,2; 19,6) | Weißrussland: 15 (56) Südafrika: 3 (11) Tadschikistan: 6 (22) Usbekistan: 3 (11) |
| ¹ Aus der Publikation ist nicht ersichtlich, wie viele Patienten jünger als zwölf Jahre sind, da keine individuellen Patientendaten verfügbar sind. BMI: Body Mass Index, cm: Zentimeter, ITT: Intention to treat, kg: Kilogramm, Max: Maximum, ME: Median, Min: Minimum, MW: Mittelwert, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe, m: männlich, NV: nicht verfügbar, w: weiblich Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1), Achar <i>et al.</i> (2) | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitsspezifische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie Gruppe | N | Anomalie in den Baseline Albumin-Werten, n (%) | Kavernen n (%) | Ausmaß der Resistenz von <i>M. tuberculosis</i> MDR-TB, n (%) | Vorherige Behandlung mit Zweitlinien-TB Medikamenten n (%) |
|--|-----------------|--|--|--|--|
| C211, ITT-Population | | | | | |
| Bedaquilin/BR | 15 | hoch: 3 (20,0) normal: 12 (80,0) | ≥ 2 cm in beiden Lungen: 1 (6,7) ≥ 2 cm in einer Lunge: 2 (13,3) keine Kavernen oder < 2 cm: 12 (80,0) | 11 Patienten mit bestätigter MDR-TB : ○ 6 MDR _{H&R} ² -TB (40,0) ○ 4 MDR _{RR} ³ -TB (26,7) ○ 1 XDR-TB (6,7) 4 Patienten mit wahrscheinlicher MDR-TB : ○ 2 MDR _{H&R} ¹ -TB (13,3) ○ 2 pre-XDR-TB (13,3) | 0 nein (0,0) 15 ja (100,0) |
| Achar et al. | | | | | |
| Bedaquilin/BR | 27 ¹ | NV | Kavernen: 9 (38) (N = 24, da nur für 24 Patienten eine Röntgenaufnahme zur Baseline vorliegt) | 17 Patienten mit bestätigter MDR-TB 10 Patienten mit wahrscheinlicher MDR-TB Resistenzmuster zur Baseline: ○ 0 MDR _{H&R} ² -TB (0) ○ 9 pre-XDR-TB (33) ○ 18 XDR-TB (67) | NV |
| ¹ Ein Patient hat eine intrathorakale Lymphknoten-TB, alle anderen Patienten haben eine pulmonale TB. ² Resistenz gegenüber INH und RMP ³ Resistenz gegenüber RMP BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), cm: Zentimeter, INH: Hochdosis-Isoniazid (engl. <i>Isoniazid Highdose</i>), MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>), n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe, neg.: negativ, NV: nicht verfügbar, pos.: positiv, TB: Tuberkulose, XDR-TB: extensiv-resistente Tuberkulose (engl. <i>Extensively Resistant Tuberculosis</i>) Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1), Achar <i>et al.</i> (2) | | | | | |

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Bedaquilin wird als Evidenz die Studie C211 sowie ergänzend die Studie von Achar *et al.* dargestellt.

C211

Studiendesign

Die C211-Studie ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie zur Evaluation der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit, Verträglichkeit und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der pulmonalen MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren, die eine bestätigte oder wahrscheinliche MDR-TB haben und entweder bereits eine MDR-TB-Therapie begonnen haben oder bei denen eine entsprechende Therapie eingeleitet werden soll. Gegenstand dieser Nutzenbewertung ist ausschließlich die **Kohorte 1** als Teil der Studie C211, welche die Patientenpopulation der Zwölf- bis 18-Jährigen umfasst. In dieser Studie werden auch Patienten mit einer Rifampicin-resistenten TB (RR-TB) eingeschlossen, da diese wie eine MDR-TB behandelt und *de facto* einer MDR-TB gleichgesetzt wird. (33)

Eine mikrobiologisch **bestätigte MDR-TB** ist definiert als die klinische Evidenz der TB (mindestens eines der folgenden Symptome: anhaltender Husten, Gewichtsverlust oder Gedeihstörung, anhaltendes, unerklärbares Fieber, anhaltende, unerklärbare Lethargie oder Spielunlust, etc.) **zusammen mit dem Nachweis** von *M. tuberculosis* (entweder durch kulturelle oder molekulare Verfahren), wobei die Erreger eine genotypische (z. B. mittels *GeneXpert*) oder phänotypische Resistenz gegenüber mindestens Rifampicin (RMP) aufweisen müssen. Die zugrundeliegende Probe kann bis zu sechs Monate vor dem Screening oder während der Screening-Phase gewonnen worden sein.

Da die MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen auch als paucibazilläre Form auftreten kann und die jungen Patienten teilweise kein Sputum produzieren können, ist in dieser Patientenpopulation gemäß internationalen und nationalen Leitlinien nicht zwingend ein Erregernachweis erforderlich, um eine MDR-TB-Behandlung einzuleiten. Eine **wahrscheinliche MDR-TB** ist definiert als das klinische Erscheinungsbild einer TB (Symptome s. o.) in Kombination mit dem immunologischen Nachweis einer TB (z. B. positiver IGRA Test bei Screening, falls kein positiver IGRA Test innerhalb von zwei Monaten vor dem Screening vorliegt) und eine dokumentierte Exposition zu einem mikrobiologisch bestätigten MDR-TB-Indexfall basierend auf einem standardisierten Fragebogen (1). Diese Dokumentation wird beim Screening vorgenommen. Von einer Exposition zu einem MDR-TB Indexfall wird grundsätzlich ausgegangen, wenn das Kind Kontakt zu einem infektiösen MDR-TB-Patienten hat, der innerhalb der letzten zwölf Monate entweder in dem gleichen Haushalt

geschlafen oder täglichen Kontakt mit dem Kind hatte. Der Fragebogen umfasst zehn Fragen, die entweder mit „ja“ oder „nein“ bzw. „unbekannt“ beantwortet werden sollen. Die Antworten werden mit 1 für „ja“ oder 0 für „nein“ bzw. „unbekannt“ gewichtet, so dass sich schließlich ein Expositions-Wert ergibt. Ein Wert ≥ 4 wird als klinisch signifikante Exposition zu einem MDR-TB-Indexfall im Sinne der Einschlusskriterien gewertet. Ebenso muss der pulmonale MDR-TB Resistenzstatus des Indexfalls (MDR-, prä-XDR- oder XDR-TB) im Fragebogen dokumentiert werden, da dieser ausschlaggebend für die Sockeltherapie des Kindes ist (34).

Für die Studie C211 ist geplant, dass insgesamt mindestens 60 Kinder und Jugendliche mit bestätigter oder wahrscheinlicher MDR-TB eingeschlossen werden. Vorgesehen sind **vier Alterskohorten** mit jeweils 15 Patienten:

- **Kohorte 1: ≥ 12 bis < 18 Jahre** (Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung)
- Kohorte 2: ≥ 5 bis < 12 Jahre
- Kohorte 3: ≥ 2 bis < 5 Jahre
- Kohorte 4: 0 Monate bis < 2 Jahre

Während die Patienten der Kohorten 1 und 2 zeitgleich eingeschlossen werden, erfolgt der Studieneinschluss für die Kohorten 3 und 4 sequenziell in Abhängigkeit der Interimsdaten zur Sicherheit und Pharmakokinetik (PK) aus den vorhergehenden Kohorten. Parallel zur Erstellung des vorliegenden Nutzendossiers sind im November 2019 bereits die Ergebnisse der Kohorte 2 der C211 zur Zulassung bei der EMA eingereicht worden (ebenfalls basierend auf einer Interimsanalyse zu Woche 24). Mit Stand Dezember 2019 sind noch keine Patienten in die Kohorten 3 und 4 eingeschlossen.

Die Daten bezüglich Sicherheit und Pharmakokinetik in jeder Alterskohorte werden zu jeweils zwei Zeitpunkten überprüft. Zunächst, wenn sieben Patienten Woche zwei und im zweiten Schritt, wenn mindestens zwölf Patienten Woche zwölf sowie vier Patienten Woche 24 erreicht haben. Sowohl die erste als auch die zweite Datenerhebung werden genutzt, um die Sicherheit und Pharmakokinetik in den jeweiligen Kohorten zu analysieren. Weiterhin dient jeweils die zweite Analyse in Kohorte 2 und 3 als Entscheidungsgrundlage, ob die Patientenrekrutierung der nachfolgenden Altersgruppen (Kohorte 3 bzw. Kohorte 4) begonnen und welche Bedaquilin-Dosierung in Anlehnung an die vorangegangenen Analyseergebnisse verabreicht werden kann.

Dauer der Studie C211 und Analysezeitraum für die Kohorte 1

Die Studie C211 ist am 04. Mai 2016 gestartet (Screening des ersten Patienten) und läuft derzeit noch. Die Studiendauer für jede Kohorte beträgt jeweils 120 Wochen (exklusive Screening-Phase).

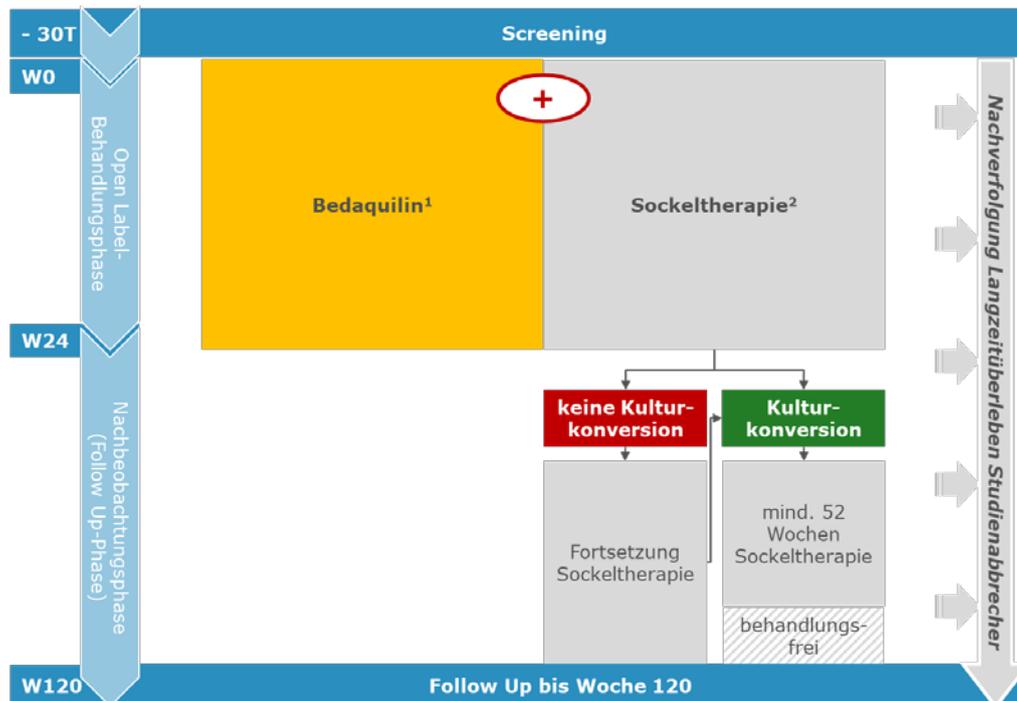
In dem vorliegenden Nutzendossier werden aus der Studie C211 ausschließlich die **Woche 24-Daten** mit *Cut Off*-Datum 14. November 2017 (letzter Patient/letzter Kontakt) der Kohorte 1

dargestellt, nachdem alle Patienten die Untersuchungen der Woche 24 absolviert oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben. Diese Interimsanalyse stellt den präspezifizierten primären Analysezeitpunkt für diese Kohorte dar und ist Gegenstand der EMA-Zulassung.

Zum Zeitpunkt des *Cut Off*-Datums 14. November 2017 beträgt die mediane Gesamtbehandlungszeit der Patienten der Kohorte 142 Wochen (Spanne: 20; 78 Wochen). Die finale Analyse zu allen Kohorten wird durchgeführt, wenn auch alle Studienteilnehmer der Kohorte 4 die letzte Studienvisite (Woche 120) absolviert oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben (1). Dies wird nach jetzigem Kenntnisstand voraussichtlich nicht vor dem Jahr 2025 der Fall sein.

Das Studiendesign ist für alle Alterskohorten identisch. Die Studie C211 besteht neben der Screening-Phase (30 Tage vor Baseline) aus einer 24-wöchigen *Open Label*-Behandlungsphase und einer sich anschließenden 96-wöchigen Nachbeobachtungsphase (*Follow Up*-Phase). Die Gesamtstudiendauer beträgt somit für alle Studienteilnehmer 120 Wochen (exklusive Screening-Phase).

Die nachfolgende Abbildung gibt einen Überblick über das Studiendesign der einarmigen, offenen, multizentrischen Phase II-Studie C211.



¹ Im Falle, dass die Behandlung mit Bedaquilin (TMC207) in Kombination mit der Sockeltherapie unterbrochen wird: Sofern die Behandlung mit Bedaquilin für > 14 Tage während der Anfangsdosis unterbrochen wird, sollte bei Tag 1 mit der Anfangsdosis (400 mg pro Tag) für zwei Wochen, gefolgt von der Erhaltungsdosis (200 mg 3x pro Woche) für 22 Wochen neu gestartet werden. In diesem Fall sollten die Studienuntersuchungen sowie der Visitenplan ebenfalls bei Tag 1 neu gestartet werden. Sofern die Behandlung mit Bedaquilin für > 30 Tage während der Erhaltungsphase unterbrochen wird, sollte die komplette Behandlung mit Bedaquilin bei Tag 1 neu gestartet werden (2 Wochen Anfangsdosis, 22 Wochen Erhaltungsdosis). In diesem Fall sollten die Studienuntersuchungen sowie der Visitenplan ebenfalls bei Tag 1 neu gestartet werden.

² Mit dem Protokoll Amendment Nr. 4 vom 13. Juni 2017 wird den Studienteilnehmern die Option auf eine verkürzte Sockeltherapie gem. aktualisierter WHO-Leitlinie aus dem Jahr 2016 (35) ermöglicht. In der Kohorte 1 kommt die kurze Sockeltherapie allerdings nicht zur Anwendung, da alle Patienten bereits mit Medikamenten der Nicht-Standardtherapie vorbehandelt sind und somit die Kriterien für eine verkürzte Therapie nicht erfüllt sind.

Abkürzungen: mind. = mindestens; W = Woche; T = Tage;

Abbildung 4-5: Grafische Übersicht zum Studiendesign C211

Quelle: (33)

Open Label-Behandlungsphase

Während der *Open Label*-Behandlungsphase wird Bedaquilin gemäß FI für **24 Wochen** in Kombination mit der Sockeltherapie (BR) gegeben. Die Sockeltherapie wird bei allen Patienten nach Abschluss der Therapie mit Bedaquilin fortgesetzt.

Nachbeobachtungsphase (Follow Up-Phase)

Die **96-wöchige** Nachbeobachtungsphase erstreckt sich bis zur Woche 120 und setzt sich zusammen aus der Behandlung mit der Sockeltherapie (Bedaquilin ist nicht mehr Bestandteil des Regimes) sowie ggf. einer behandlungsfreien *Follow Up*-Phase, sofern die Gesamtbehandlungsdauer nicht über 120 Wochen geht.

Langzeitbeobachtung des Überlebens bei Studienabbrechern

Studienabbrecher werden hinsichtlich des Überlebens ebenfalls für 120 Wochen post-Baseline nachbeobachtet, sofern sie nicht vollständig aus der Studie ausscheiden (Entzug der Einwilligung/Zustimmung) (1). Die Nachbeobachtung zum Überleben dient ausschließlich der Erhebung des Lebendstatus (am Leben/gestorben) und der Sammlung bestimmter unerwünschter Ereignisse (UE, die zum Tod führen unabhängig von der Todesursache und einem Zusammenhang mit der Studienmedikation). Die Prüfarzte sind aufgefordert, die Informationen zum Überleben während der Nachbeobachtungsphase alle sechs Monate zu berichten (33).

Intervention

Bedaquilin

Alle Patienten erhalten für 24 Wochen Bedaquilin gemäß Fachinformation (9). In der Kohorte 1 beträgt die Dosierung von Bedaquilin

- 400 mg einmal täglich in den ersten zwei Wochen und
- 200 mg drei Mal pro Woche in den folgenden 22 Wochen.

Damit entsprechen die Dosierung und Anwendungshäufigkeit denen der Erwachsenen-Population. Ebenfalls kommt die gleiche Rezeptur wie bei den Erwachsenen zur Anwendung (Tablette zur oralen Einnahme, 100 mg Bedaquilin je Tablette).

Bedaquilin muss mit mindestens drei Wirkstoffen kombiniert werden, gegen die das Isolat *in vitro* empfindlich reagiert. Sofern keine *in vitro*-Tests vorliegen, kann Bedaquilin in Kombination mit mindestens vier anderen Wirkstoffen gegeben werden, gegen die das Isolat wahrscheinlich empfindlich ist.

Sockeltherapie

Die Auswahl und Dosierung der Sockeltherapie in der Studie C211 folgt den Leitlinienempfehlungen der WHO sowie des NTP und entspricht dem aktuellen lokalen Therapiestandard des jeweilige Studienzentrums (siehe unten).

Mit Einführung der aktualisierten WHO-Leitlinien zur Behandlung der MDR-TB im Jahr 2016 können Patienten fortan mit einem kürzeren MDR-TB-Regime für insgesamt neun bis zwölf

Monate behandelt werden, sofern vordefinierte Kriterien erfüllt sind, u. a. dürfen Patienten nicht mit Medikamenten der Nicht-Standardtherapie vorbehandelt sein (35). In der Studie C211 wird mit dem Protokoll Amendment Nr. 4 vom 13. Juni 2017 diese verkürzte Therapieoption grundsätzlich auch für die Studienteilnehmer ermöglicht („kurze Sockeltherapie“). In der Kohorte 1 kommt diese kurze Sockeltherapie allerdings nicht zur Anwendung, da alle Patienten bereits mit Medikamenten der Nicht-Standardtherapie vorbehandelt sind. Daher wird im Folgenden auf die kurze Sockeltherapie nicht weiter eingegangen.

In der Kohorte 1 erhalten alle Studienteilnehmer mit positivem kulturellen Erregernachweis nach erfolgter Kulturkonversion für mindestens 52 weitere Wochen ihre Sockeltherapie. Studienteilnehmer ohne positiven Kulturnachweis erhalten eine Sockeltherapie in Übereinstimmung mit den WHO- oder NTP-Leitlinien (1). Die Therapiedauern können in Abhängigkeit vom Therapieansprechen variieren (35) und sind gem. Leitlinien nicht einheitlich definiert (36).

Die Sockeltherapie besteht aus vier bis sieben Medikamenten (exklusive Bedaquilin) und kann in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Empfindlichkeitstestung, die erst während der Studie verfügbar sind, dem Krankheitsverlauf, etwaigen Lieferengpässen bei den Medikamenten sowie Arzneimittelunverträglichkeiten und -toxizitäten angepasst werden. Die Medikamentengabe erfolgt in der Studie C211 unter direkter Beobachtung (DOT).

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht der verwendeten Sockeltherapieregime zur Baseline:

Tabelle 4-40: Sockeltherapien zur Baseline¹ in Kohorte 1 (N = 15)

| | |
|---|---------------------|
| <i>Aminoglykoside</i> | 13 (86,7 %) |
| Amikacin | 1 (6,7 %) |
| Kanamycin | 12 (80,0 %) |
| <i>Fluorchinolone</i> | 15 (100,0 %) |
| Levofloxacin | 15 (100,0 %) |
| <i>Weitere Antituberkulotika</i> | 15 (100,0 %) |
| Cycloserin | 3 (20,0 %) |
| Ethambutol | 8 (53,3 %) |
| Ethionamid | 8 (53,3 %) |
| Isoniazid | 7 (46,7 %) |
| Para-Aminosalicylsäure (PAS) | 3 (20,0 %) |
| Protionamid | 5 (33,3 %) |
| Pyrazinamid | 13 (86,7 %) |
| Terizidon | 8 (53,3 %) |

| Socketherapie-Kombinationen | |
|---|------------|
| Amikacin + Ethambutol + Levofloxacin + Pyrazinamid | 1 (6,7 %) |
| Cycloserin + Kanamycin + Levofloxacin + PAS + Pyrazinamid | 1 (6,7 %) |
| Cycloserin + Kanamycin + Levofloxacin + Protionamid + Pyrazinamid | 1 (6,7 %) |
| Cycloserin + Levofloxacin + Protionamid + Pyrazinamid | 1 (6,7 %) |
| Ethambutol + Ethionamid + Isoniazid + Kanamycin + Levofloxacin + PAS + Pyrazinamid | 1 (6,7 %) |
| Ethambutol + Ethionamid + Isoniazid + Kanamycin + Levofloxacin + Pyrazinamid + Terizidon | 4 (26,7 %) |
| Ethambutol + Ethionamid + Kanamycin + Levofloxacin + Pyrazinamid + Terizidon | 1 (6,7 %) |
| Ethambutol + Kanamycin + Levofloxacin + Protionamid | 1 (6,7 %) |
| Ethionamid + Isoniazid + Kanamycin + Levofloxacin + Pyrazinamid + Terizidon | 2 (13,3 %) |
| Kanamycin + Levofloxacin + Protionamid + Pyrazinamid | 1 (6,7 %) |
| Levofloxacin + PAS + Protionamid + Terizidon | 1 (6,7 %) |
| ¹ Baseline-Socketherapie meint die Socketherapie, die während der ersten 14 Tage der Bedaquilin-Einnahme gegeben wird. | |

Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1)

Endpunkte

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine einarmige *Open Label*-Studie mit dem Hauptziel, die Pharmakokinetik sowie Sicherheit und Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen in unterschiedlichen Altersgruppen zu untersuchen. Da es sich bei den vorliegenden Daten um eine Interimsanalyse zu Woche 24 handelt, können keine Aussagen zu dem finalen Behandlungsergebnis getroffen werden, da hierfür die komplette MDR-TB-Therapie inkl. Socketherapie abgeschlossen sein muss.

Folgende Endpunkte werden in der C211 erhoben:

Primäre Endpunkte

- Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin (TMC 207) im Zeitraum der 24-wöchigen *Open Label*-Behandlungsphase
- PK von Bedaquilin (TMC 207) über die 24-wöchige *Open Label*-Behandlungsphase

Wirksamkeitsendpunkte

- Anhaltende klinische Heilung, definiert als der Anteil an Patienten mit vorteilhaftem Behandlungsergebnis zu Woche 24 und zum Studienende
- Zeit bis zur ersten bestätigten Kulturkonversion, zur Konversion des Sputumabstriches oder anderer mikrobiologischer Proben

- Mortalität während der Behandlungs- oder Follow Up-Phase

Gemäß der im Studienprotokoll beschriebenen Endpunkte ergeben sich für die Auswertung der Interimsdaten zu Woche 24 für das vorliegende Nutzendossier folgende patientenrelevante Endpunkte:

Patientenrelevante Endpunkte

- Gesamtüberleben
- Abklingen der klinischen TB-Symptomatik
- Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf
- Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf
- Vorteilhaftes Behandlungsergebnis
- Sicherheit und Verträglichkeit

Da der Endpunkt „Rückfälle“ im Nutzenbewertungsverfahren der Erwachsenenpopulation für den G-BA von Interesse war und zu einem „Amendment zur Nutzenbewertung“ geführt hat (21), wird dieser Endpunkt ebenfalls in dem vorliegenden Nutzendossier berichtet. Er wird allerdings nicht als patientenrelevant eingestuft.

Die Endpunkte „bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf“, „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“, „Rückfälle“ und „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ stellen erregerstatusbezogene Endpunkte dar, d. h. hierfür werden Ergebnisse von Patienten mit mikrobiologisch auswertbaren Proben („MGIT-auswertbar“, siehe Abschnitt 4.2.5.2) für die Auswertung herangezogen. Dabei können die Endpunkte „bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf“, „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ und „Rückfälle“ ausschließlich für MGIT-auswertbare Patienten berichtet werden.

Studienpopulation in der Kohorte 1

Für die Kohorte 1 der Studie C211 werden 21 Patienten gescreent, von denen 15 Patienten im Alter von 14 bis 17 Jahren mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB eingeschlossen werden. Das Vorliegen einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB wird während der Screening-Phase erfasst. Die eingeschlossenen Patienten erhalten alle mindestens eine Bedaquilin-Gabe, so dass alle 15 Patienten in die ITT-Population (alle Patienten mit mind. einer Bedaquilin-Gabe, Auswertungskollektiv für die Sicherheitsanalysen) eingeschlossen werden. Die modifizierte ITT-Population (mITT) schließt Patienten ohne wahrscheinliche oder bestätigte MDR-TB aus. Alle 15 eingeschlossenen Patienten erfüllen die Kriterien der mITT-Population. Somit sind ITT und mITT der Kohorte 1 identisch (1).

Die eingeschlossenen Patienten in der Kohorte 1 sind im Median 16 Jahre alt, zu 80,0 % weiblich und weisen zu 53,3 % eine schwarze Hautfarbe auf. Die meisten Patienten (12 Patienten, 80,0 %) haben keine Kavernen zur Baseline, drei Patienten (20,0 %) weisen erhöhte Albumin-Werte auf. Hauptsächlich werden zur Baseline Husten (11 von 15 Patienten), Gewichtsverlust (9 von 15 Patienten), Nachtschweiß (8 von 15 Patienten), Fieber und Lethargie (jeweils 6 von 15 Patienten) berichtet, womit die eingeschlossenen Patienten die üblichen Symptome einer pulmonalen TB zeigen. Ein Patient berichtet zur Baseline von einem angeborenen Herzfehler. Es werden darüber hinaus keine weiteren kardiovaskulären Erkrankungen berichtet (1).

Die Einschlusskriterien erlauben eine Vorbehandlung mit Medikamenten der Nicht-Standardtherapie, diese ist allerdings auf einen Zeitraum von acht Wochen vor Baseline begrenzt. Alle 15 Patienten haben vor Studienbeginn bereits eine Vorbehandlung mit Medikamenten der Nicht-Standardtherapie erhalten (1).

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht zu den Vorbehandlungen:

Tabelle 4-41: Vorbehandlung mit Antituberkulotika in der Kohorte 1 (N = 15)

| | n (%) |
|---|---------------------|
| Jegliche TB-Vorbehandlung | 15 (100,0 %) |
| <i>Aminoglykoside</i> | 13 (86,7 %) |
| Amikacin | 2 (13,3 %) |
| Kanamycin | 11 (73,3 %) |
| <i>Fluorchinolone</i> | 15 (100,0 %) |
| Levofloxacin | 14 (93,3 %) |
| Moxifloxacin | 4 (26,7 %) |
| <i>Weitere Antituberkulotika</i> | 15 (100,0 %) |
| Cycloserin | 3 (20,0 %) |
| Ethambutol | 10 (66,7 %) |
| Ethionamid | 8 (53,3 %) |
| Isoniazid | 7 (46,7 %) |
| Para-Aminosalicylsäure (PAS) | 2 (13,3 %) |
| Protionamid | 5 (33,3 %) |
| Pyrazinamid | 13 (86,7 %) |
| Rifampicin | 1 (6,7 %) |
| Terizidon | 9 (60,0 %) |

Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1)

Elf Patienten haben eine bestätigte MDR-TB und vier Patienten haben eine wahrscheinliche MDR-TB (basierend auf den Empfindlichkeitstests des Indexfalls). Das Ausmaß der Resistenz gestaltet sich bei den eingeschlossenen Patienten wie folgt:

- Bestätigte MDR-TB (insgesamt 11 Patienten)
 - 6 MDR-TB-Fälle mit Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin (in den Studiendokumenten als MDR-TB_{H&R} bezeichnet)
 - 4 RR-TB-Fälle mit einer Resistenz gegenüber Rifampicin (in den Studiendokumenten als MDR-TB_{RR} bezeichnet)
 - 1 XDR-TB-Fall

Von diesen elf Patienten mit einer bestätigten MDR-TB sind wiederum acht Patienten MGIT-auswertbar (zu den weiteren Ausführungen siehe dazu Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

- Wahrscheinliche MDR-TB (insgesamt 4 Patienten)
 - 2 wahrscheinliche MDR-TB-Fälle mit Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin
 - 2 wahrscheinliche prä-XDR-TB-Fälle mit Resistenz gegenüber injizierbaren Zweitrangmedikamenten

Die Resistenzsituation der Patienten wird im Falle einer wahrscheinlichen MDR-TB durch die dokumentierte Exposition zu einem mikrobiologisch bestätigten MDR-TB-Indexfall basierend auf einem standardisierten Fragebogen ermittelt (1) .

Insgesamt haben 14 der 15 Patienten die 24-wöchige *Open Label*-Behandlungsphase mit Bedaquilin plus Sockeltherapie vollständig abgeschlossen. Diese 14 Patienten verbleiben nach dem *Cut off*-Datum in der Studie und setzen ihre Therapie mit der Sockeltherapie fort. Ein Patient musste die Studie nach Woche 16 vorzeitig abbrechen, da er aufgrund seiner XDR-TB-Erkrankung eine Behandlung mit Clofazimin benötigt. Zum damaligen Zeitpunkt ist die Gabe von Clofazimin während der Behandlung mit Bedaquilin per Protokoll aufgrund der potentiellen QT-Zeitverlängerung noch ausgeschlossen (die Behandlung mit Clofazimin wird erst mit dem Protokoll Amendment Nr. 4 vom 13. Juni 2017 im Rahmen der Einführung der kurzen Sockeltherapie erlaubt, siehe oben). Der Studienabbrucher ist weiterhin in der Langzeitbeobachtung des Überlebens erfasst und ist zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben (1).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie umfasst eine heterogene Patientenpopulation mit Patienten aus Asien, Südafrika und Russland. Diese Population ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da ein Großteil der erwachsenen Patienten, die in Deutschland an einer MDR-TB leiden, im Ausland geboren sind (37). Es gibt keine Hinweise, dass sich die Resistenzmuster bei einer MDR-TB in Deutschland von denen der Studienländer stark unterscheiden. Diese Erkenntnis kann auch auf Kinder und Jugendliche übertragen werden, da sich diese in erster Linie bei den erwachsenen Patienten anstecken. Auch in der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass die Ethnie

eines Patienten keinen Einfluss auf das Ansprechen von Bedaquilin hat (9). Auch in der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass die Ethnie eines Patienten keinen Einfluss auf das Ansprechen von Bedaquilin hat (9). Für den Therapieerfolg bei der MDR-TB ist die Auswahl eines geeigneten Therapieregimes in Abhängigkeit der jeweiligen Resistenzsituation sowie die vollständige Beendigung der gesamten Therapie maßgeblich. Beides ist in der Studie gewährleistet und wird sorgfältig überwacht, so dass sich die Ergebnisse auf jeden Versorgungskontext, in dem diese beiden Parameter berücksichtigt werden, übertragen lassen.

Die in die Studie C211 eingeschlossenen Jugendlichen würden ebenso im deutschen Versorgungskontext einer MDR-TB-Therapie zugeführt werden, da die deutsche Leitlinie vorgibt, dass auch wahrscheinliche MDR-TB-Fälle behandlungsbedürftig sind. Des Weiteren entspricht die Studie mit den zum Einsatz kommenden standardisierten Methoden, der engmaschigen Kontrolle der Sicherheit der Patienten sowie der sorgfältigen Anamnese (u. a. umfassender und standardisierter Fragebogen zur Bestimmung der Exposition zu einem Indexfall) den Standards, wie sie auch für den deutschen Versorgungskontext gegeben sind, so dass insgesamt davon auszugehen ist, dass die Ergebnisse der Studie C211 auf Patienten in Deutschland übertragbar sind.

Die Zusammenstellung der Sockeltherapie orientiert sich in Deutschland sowohl für die Erwachsenen als auch für die Kinder und Jugendlichen an den WHO-Empfehlungen. Die in der Studie C211 in der Sockeltherapie zum Einsatz gekommenen Medikamente finden auch im deutschen Versorgungskontext in Abhängigkeit der spezifischen Resistenzsituation des betroffenen Patienten Anwendung.

Achar *et al.*

Die einarmige retrospektive Beobachtungsstudie von Achar *et al.*, publiziert im Jahr 2017, beschreibt Erfahrungen mit der *off-label* Behandlung von MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen, die ein Behandlungsregime mit Bedaquilin erhalten haben. Da in diesem Fall ausschließlich eine Publikation ohne patientenindividuelle Daten zur Verfügung steht, ergeben sich Limitationen in der Interpretation der Aussagen. Detaillierte Daten und Ergänzungen wurden von den Autoren, auch nach mehrfacher Anfrage, nicht zur Verfügung gestellt.

Achar *et al.* berichten in ihrer Publikation über einen im Verhältnis zur zulassungsbegründenden Studie C211 recht großen Anteil an Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, die mit Bedaquilin behandelt werden. Daher werden diese Daten – trotz der immanenten Limitationen – der Vollständigkeit halber unterstützend in dem vorliegenden Nutzendossier dargestellt.

Die Publikation von Achar *et al.* umfasst insgesamt 27 Patienten im Alter von zehn bis 17 Jahren mit einer MDR-TB, die im Rahmen von TB-Behandlungsprogrammen in Südafrika, Tadschikistan, Usbekistan und Weißrussland behandelt werden. Davon haben 26 Patienten eine pulmonale MDR-TB, in einem Fall liegt eine intrathorakale Lymphknoten-TB vor. Neun Patienten sind mit einem prä-XDR-Stamm infiziert, 18 mit einem XDR-Stamm. 17 Patienten haben eine über einen Kulturnachweis bestätigte MDR-TB, bei zehn Patienten wird von einer

wahrscheinlichen MDR-TB ausgegangen. Insgesamt handelt es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv somit um Fälle mit ausgeprägten Resistenzmustern, bei denen kein anderes wirksames Regime mehr zusammengestellt werden konnte. Daher wurde beschlossen, Bedaquilin bei diesen Patienten *off-label* einzusetzen. (2)

Die Patienten erhalten Bedaquilin für 24 Wochen in Kombination mit einer individuellen Sockeltherapie von antibakteriellen Medikamenten zur Behandlung von TB. Die Sockeltherapie umfasst u. a. Moxifloxacin (22 %), Clofazimin (96 %), Linezolid (96 %) und Imipenem (15 %) (2).

Neben unerwünschten Ereignissen wird die Erregerfreiheit im Auswurf nach Abschluss der Behandlung mit Bedaquilin (zu Woche 24) sowie zum Analysezeitpunkt 24. Februar 2017 berichtet (2).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es gibt keine Hinweise, dass sich die Resistenzmuster erwachsener Patienten in Deutschland von denen der Studienländer stark unterscheiden. Dies kann auch auf Kinder und Jugendliche übertragen werden, da sich diese in erster Linie bei den erwachsenen Patienten anstecken. Auch in der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass die Ethnie eines Patienten keinen Einfluss auf das Ansprechen von Bedaquilin hat (9).

Die bei Achar *et al.* berichteten Kinder und Jugendlichen würden ebenso im deutschen Versorgungskontext einer MDR-TB-Therapie zugeführt werden, da auch die deutsche Leitlinie vorgibt, dass wahrscheinliche MDR-TB-Fälle behandlungsbedürftig sind. Die Zusammenstellung der Sockeltherapie stimmt mit den in den deutschen Leitlinien für Erwachsene genannten Medikamenten zur Zusammenstellung eines wirkungsvollen Behandlungsregimen überein. Die Sockeltherapie ist ebenfalls konform mit den in der deutschen Kinder-Leitlinie empfohlenen Medikamenten zur Zusammenstellung eines wirkungsvollen Behandlungsregimen.

Somit ist insgesamt davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie von Achar *et al.* auf Patienten in Deutschland übertragbar sind.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie | Gesamtüberleben | Abklingen der klinischen TB-Symptomatik | Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf | Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf | Rückfälle |
|---------------------|-----------------------------------|---|---------------------------------------|---|-----------|
| C211 | ja | ja | ja | ja | ja |
| Achar <i>et al.</i> | nein | nein | ja | nein | nein |
| Studie | Vorteilhaftes Behandlungsergebnis | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Sicherheit und Verträglichkeit | | |
| C211 | ja | nein | ja | | |
| Achar <i>et al.</i> | nein | nein | ja | | |
| TB: Tuberkulose | | | | | |

4.3.2.3.3.1 Mortalität – Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Gesamtüberlebens - weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------------------|---|
| C211 | <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Falls der Studienteilnehmer lebt oder sein Gesundheitszustand unbekannt ist, werden die Daten auf Basis des letzten dokumentierten Datums, zu dem der Studienteilnehmer lebt, zensiert.</p> <p>Bei Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrechen, wird der Lebendstatus bis Woche 120 nach Baseline weiterhin abgefragt (persönlich, per E-Mail oder Telefonanruf bei einem Familienmitglied oder Arzt), sofern die Einwilligung nicht entzogen wird. Der Lebendstatus soll alle sechs Monate erhoben werden.</p> <p>Für die Analyse des Gesamtüberlebens wird die ITT-Population zu Grunde gelegt. Es werden die Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24 dargestellt.</p> |
| ITT: Intention to treat | |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte für Mortalität - weitere Untersuchungen

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| C211 | - ^a | nein | ja | ja | ja | niedrig |

^a Es handelt sich um eine einarmige Studie, die nicht verglichen wird, daher kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht bewertet werden.
ITT: Intention to treat

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber hat daher nicht stattgefunden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Darüber hinaus sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die für eine Verzerrung sprechen.

Zwar handelt es sich bei der Studie C211 um eine nicht kontrollierte Interventionsstudie, da aber kein (indirekter) Vergleich zu einer Kontrollgruppe vorgenommen wird, können zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene keine Aussagen getroffen werden.

Bei dem Endpunkt „Mortalität“ handelt es sich um einen binären, objektiv messbaren Endpunkt. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als „niedrig“ eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-45: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität zu Woche 24 - weitere Untersuchungen

| C211 | n/N (%) |
|---------------|----------|
| Bedaquilin/BR | 0/15 (0) |

Die Auswertung des Endpunktes Mortalität erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C211.
BR: Sockeltherapie (engl. *Background Regime*), ITT: Intention to treat, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe zu Woche 24
Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1)

In der Studie C211 sind bis zum *Cut off*-Datum der Interimsanalyse zu Woche 24 am 14. November 2017 keine Todesfälle aufgetreten. Zudem ist bis zu dem *Cut off*-Datum kein Patient verstorben, der die Studie vorzeitig abgebrochen hat und in die Langzeitbeobachtung der Studienabbrecher übergegangen ist.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Abklingen der klinischen TB-Symptomatik – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Abklingen der klinischen TB-Symptomatik - weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| C211 | <p>Das Abklingen der TB-Symptomatik wird in der Studie C211 im Rahmen der umfassenden Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt erhoben und ist Bestandteil des kombinierten Endpunktes „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“.</p> <p>Während des Screenings wird die Anamnese des Patienten aufgenommen, die u. a. auch Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose umfasst. Während der Studie findet zu Woche 4, 12 und 24 eine umfassende Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt statt. In diesem Kontext wird die Präsenz typischer TB-Symptome wie anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Entwicklungsstörung, anhaltendes unerklärtes Fieber, anhaltende unerklärte Lethargie, reduzierte Verspieltheit, Nachtschweiß, Pneumonie, unerklärte Hepatosplenomegalie oder Symptome, die einer Sepsis ähneln, untersucht. Der Prüfarzt dokumentiert, ob die TB-Symptome „nicht abgeklungen“, „teilweise abgeklungen“ oder „vollständig abgeklungen“ sind. Hierbei handelt es sich um eine subjektive, klinische Einschätzung durch den Arzt.</p> <p>Für die Analyse von „Abklingen der klinischen TB-Symptomatik“ wird die ITT-Population zu Grunde gelegt. Es werden die Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 4, 12 und 24 dargestellt.</p> |
| ITT: Intention to treat, TB: Tuberkulose | |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abklingen der klinischen TB-Symptomatik in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| C211 | - ^a | nein | ja | ja | ja | hoch |
| ^a Es handelt sich um eine einarmige Studie, die nicht verglichen wird, daher kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht bewertet werden. ITT: Intention to treat, TB: Tuberkulose | | | | | | |

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber hat daher nicht stattgefunden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die auf eine Verzerrung hindeuten.

Zwar handelt es sich bei der Studie C211 um eine nicht kontrollierte Interventionsstudie, da aber kein (indirekter) Vergleich zu einer Kontrollgruppe vorgenommen wird, können zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene keine Aussagen getroffen werden.

Da es sich bei dem Endpunkt „Abklingen der klinischen TB-Symptomatik“ um einen durch den Prüfarzt subjektiv erhobenen und zu bewertenden Endpunkt handelt, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufgrund der fehlenden Verblindung als „hoch“ eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-48: Ergebnisse zum Endpunkt Abklingen der klinischen TB-Symptomatik zu Woche 24 - weitere Untersuchungen

| C211 | n/N (%) |
|---|----------------|
| Woche 4 | |
| TB-Symptomatik nicht abgeklungen | 4/15 (26,7) |
| TB-Symptomatik teilweise abgeklungen | 11/15 (73,3) |
| TB-Symptomatik vollständig abgeklungen | 0/15 (0,0) |
| Woche 12 | |
| TB-Symptomatik nicht abgeklungen | 0/15 (0,0) |
| TB-Symptomatik teilweise abgeklungen | 9/15 (60,0) |
| TB-Symptomatik vollständig abgeklungen | 6/15 (40,0) |
| Woche 24^a | |
| TB-Symptomatik nicht abgeklungen | 1/15 (6,7) |
| TB-Symptomatik teilweise abgeklungen | 7/15 (46,7) |
| TB-Symptomatik vollständig abgeklungen | 7/15 (46,7) |
| Die Auswertung des Endpunktes „Abklingen der klinischen TB-Symptomatik“ erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C211. | |
| ^a Für einen Patienten gibt es keine Daten zu Woche 24, da dieser die Studie vorzeitig abgebrochen hat. | |
| ITT: Intention to treat, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe zum Analysezeitpunkt, TB: Tuberkulose | |
| Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1) | |

In der Studie C211 sind zu Woche 4, 12 und 24 Daten zur klinischen TB-Symptomatik verfügbar. In der obigen Tabelle sind die Ergebnisse für „Abklingen der klinischen TB-Symptomatik“ nach der „Primäres Fehlen = *Failure*-Methode“ dargestellt. Bei diesem konservativen Ansatz werden fehlende Werte aufgrund von Studienabbruch als „TB-Symptomatik nicht abgeklungen“ gewertet.

Zum relevanten Analysezeitpunkt Woche 24 sind bei sieben von 15 (46,7 %) der Patienten die Symptome vollständig abgeklungen. Bei sieben der verbleibenden acht Patienten sind die Symptome zu Woche 24 teilweise abgeklungen. Ein Patient hat die Studie vorzeitig abgebrochen, daher liegen für ihn keine Daten für die Woche 24 vor und er wird somit mit dem Status „TB-Symptomatik nicht abgeklungen“ gewertet.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.3 Erregerstatusbezogene Endpunkte

Im Folgenden werden die Endpunkte aufgeführt, die vollumfänglich oder teilweise auf der Auswertung des kulturellen Erregernachweises basieren.

Bei Kindern und Jugendlichen liegen in vielen Fällen keine suffizienten Ergebnisse für den kulturellen Erregernachweis vor, so dass diese Endpunkte häufig nicht ausgewertet werden können. Dies liegt zum einen daran, dass insbesondere jüngere Kinder oftmals kein Sputum, das als Untersuchungsmaterial für den Erregernachweis in Flüssigkultur (MGIT) verwendet wird, produzieren können. Zum anderen kann die MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen als paucibazilläre Form auftreten, so dass im Untersuchungsmaterial keine Erreger nachgewiesen werden können. Aus diesem Grund kommen auch nicht alle in der Kohorte 1 der Studie C211 eingeschlossenen Patienten für die Auswertung der ausschließlich erregerstatusbezogenen Endpunkte infrage.

Die nachfolgende Abbildung gibt einen Überblick über die Patienten der Studie C211 aus Kohorte 1, welche auswertbare Daten für erregerstatusbezogene Endpunkte aufweisen:

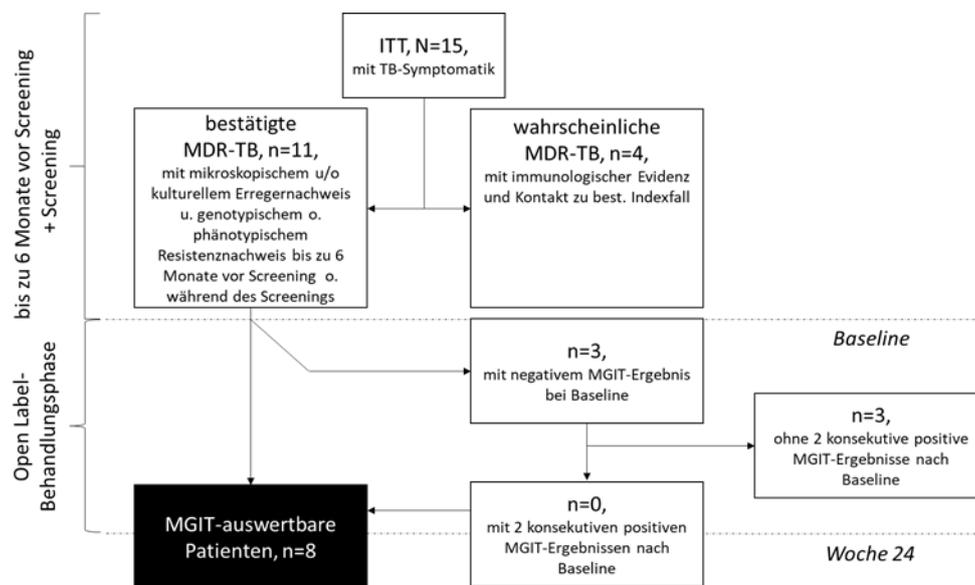


Abbildung 4-6: Patientenfluss nach Status des Erregernachweises in Kohorte 1 der Studie C211

ITT: Intention to treat, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*), MGIT: Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. *Mycobacteria Growth Indicator Tube*)

Quelle: Eigene Abbildung (18)

Insgesamt sind 15 Patienten in Kohorte 1 der Studie C211 eingeschlossen. Elf davon weisen eine bestätigte MDR-TB auf, wobei der erforderliche Erregernachweis während des Screenings oder bis zu sechs Monate vor Screening erbracht wurde. Acht von diesen elf Patienten haben zudem zur Baseline keinen negativen Erregernachweis und gelten somit als MGIT-auswertbar.

Endpunkte, die ausschließlich auf dem Erregernachweis aufbauen (bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf, Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf, Rückfälle), können nur für MGIT-auswertbare Patienten erhoben werden.

Tabelle 4-49: MGIT-auswertbare Patienten in Kohorte 1 der Studie C211

| Population | n |
|--|----|
| ITT | 15 |
| > Bestätigte MDR-TB ¹ | 11 |
| >> MGIT-auswertbare Patienten ² | 8 |

¹ Eine bestätigte MDR-TB schließt alle Patienten ein, die eine TB-Symptomatik aufweisen und bis zu 6 Monate vor Screening oder während des Screenings einen positiven mikrobiologischen und/oder kulturellen Erregernachweis erbracht haben und deren genotypischer oder phänotypischer Resistenztest eine MDR-TB ergeben hat.

² MGIT-auswertbare Patienten haben eine bestätigte MDR-TB und ihr Erregerstatus (MGIT-Ergebnis) ist nicht negativ zur Baseline, bzw. nach Baseline erfolgt ein bestätigter positiver Erregernachweis (d. h. zwei konsekutive positive MGIT-Ergebnisse).

ITT: Intention to treat, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*), MGIT: Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. *Mycobacteria Growth Indicator Tube*), TB: Tuberkulose

4.3.2.3.3.1 Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf (bestätigte Kulturkonversion) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf (bestätigte Kulturkonversion) - weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---------------------|--|
| C211 | <p>Für die Analyse der „Bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ (bestätigte Kulturkonversion) kommen nur MGIT-auswertbare Patienten infrage. Die bestätigte Erregerfreiheit (bestätigte Kulturkonversion) ist definiert als zwei aufeinanderfolgende negative mikrobiologische Kulturen aus dem Auswurf, deren zugrundeliegende Auswurfproben in einem Abstand von mindestens 25 Tagen innerhalb des Analysezeitfensters gewonnen wurden. Sofern vorhanden, müssen sämtliche zwischenzeitlich gewonnenen Kulturen ebenfalls negativ (oder kontaminiert oder fehlend) sein.</p> <p>Bei Patienten mit einer bestätigten Erregerfreiheit (bestätigten Kulturkonversion) wird dieses Ergebnis überschrieben, sofern im Nachhinein wieder ein bestätigter Erregernachweis (definiert als zwei aufeinander folgende positive Kulturnachweise oder ein einmaliger positiver Kulturnachweis, sofern die Studie danach abgebrochen wird) auftreten sollte.</p> <p>Der Nachweis der Erregerfreiheit im Auswurf erfolgt mittels standardisierter Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur (MGIT).</p> <p>Das Ergebnis der „Bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ wird für die Woche 24 dargestellt.</p> |
| Studie | Operationalisierung |
| Achar <i>et al.</i> | <p>In der Publikation wird „Erregerfreiheit im Auswurf“ zu zwei Analysezeitpunkten untersucht. Die konkrete Operationalisierung dieses Endpunktes ist in der Publikation von Achar <i>et al.</i> nicht weiter beschrieben. Es sind keine Informationen darüber verfügbar, ob es sich um eine bestätigte Erregerfreiheit handelt (also zweimalig konsekutiv negative Kulturnachweise</p> |

| |
|--|
| <p>vorliegen müssen) oder ob lediglich ein negativer Kulturnachweis zum Analysezeitpunkt ausreichend ist. Es ist außerdem anzunehmen, dass nicht alle in die Analyse eingeschlossenen Patienten im Vorfeld einen Erregernachweis aufweisen und somit auch wahrscheinliche MDR-TB-Fälle in die Auswertung eingegangen sind. Daraus ergibt sich, dass nicht bei allen erregerefreien Patienten tatsächlich eine Kulturkonversion (von positiv zu negativ) stattgefunden hat.</p> <p>Eine Analyse fokussiert auf die „Erregerefreiheit im Auswurf“ zu Woche 24, also nach Abschluss der Bedaquilin-Therapie.</p> <p>Eine weitere Auswertung des Endpunktes „Erregerefreiheit im Auswurf“ erfolgt zum Datenschnitt 24.02.2017 für die Patienten, die weiterhin in Behandlung sind und bei denen Daten zu Erregerefreiheit vorliegen.</p> |
| <p>MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>), MGIT: Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. <i>Mycobacteria Growth Indicator Tube</i>), TB: Tuberkulose</p> |

Aus den dargestellten Operationalisierungen kann geschlussfolgert werden, dass die Analysen zur „Bestätigten Erregerefreiheit im Auswurf“ bzw. zur „Erregerefreiheit im Auswurf“ zwischen den beiden Studien C211 und Achar *et al.* voneinander abweichen und daher nicht unmittelbar vergleichbar sind.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für (Bestätigte) Erregerefreiheit im Auswurf in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| C211 | - ^a | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| Achar et al. | - ^a | nein | NV | ja | NV | niedrig |
| ITT: Intention to treat, NV: nicht verfügbar | | | | | | |
| ^a Es handelt sich um eine einarmige Studie, die nicht verglichen wird, daher kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht bewertet werden. | | | | | | |

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber hat daher nicht stattgefunden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Darüber hinaus sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die für eine Verzerrung sprechen.

Zwar handelt es sich bei der Studie C211 um eine nicht kontrollierte Interventionsstudie, da aber kein (indirekter) Vergleich zu einer Kontrollgruppe vorgenommen wird, können zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene keine Aussagen getroffen werden.

Bei dem Endpunkt „Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf“ handelt es sich um einen objektiven, binären Endpunkt, der mittels standardisierter Methoden unabhängig vom Endpunkterheber im Labor ausgewertet wird. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als „niedrig“ eingestuft.

Bei der retrospektiven Beobachtungsstudie von Achar *et al.* handelt es sich ebenfalls um eine nicht vergleichende, offene Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber hat daher nicht stattgefunden. Zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips können keine Aussagen getroffen werden, gleiches gilt für sonstige Aspekte, die Einfluss auf die Verzerrung haben können. Bei dem Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ handelt es sich um einen objektiven, binären Endpunkt, der mittels standardisierter Methoden unabhängig vom Endpunkterheber im Labor ausgewertet wird. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf - weitere Untersuchungen

| | Patienten mit (bestätigter) Erregerfreiheit im Auswurf n/N (%) |
|---|--|
| C211 – Woche 24 | |
| Bedaquilin/BR | 6/8 (75,0) |
| Achar <i>et al.</i> – Woche 24 | |
| Bedaquilin/BR | 22/22 (100,0) |
| Achar <i>et al.</i> – Analysezeitpunkt 24.02.2017 | |
| Bedaquilin/BR | 23/23* (100,0) |
| Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population. BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), ITT: Intention to treat, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NV: nicht verfügbar * Bei 14 dieser 23 Patienten liegt zur Baseline ein positiver Kulturnachweis vor. Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1), (2) | |

In der Studie C211 werden für die Analyse der „Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf“ nur solche Patienten in die Analyse einbezogen, deren Erregerstatus mittels Kulturnachweis ausgewertet werden kann. Von den 15 in die Kohorte 1 eingeschlossenen Patienten haben zwar

elf Patienten eine bestätigte MDR-TB, es erweisen sich aber wiederum nur acht Patienten als MGIT-auswertbar, da ihr Erregernachweis zur Baseline nicht negativ ist. Diese acht Patienten kommen daher für die Auswertung der „bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ infrage.

Zu Woche 24 haben sechs von acht Patienten eine bestätigte Kulturkonversion erreicht, sind also bestätigt erregerfrei. Dies entspricht einem Anteil von 75,0 %. Von den zwei Non-Respondern hat ein Patient die Studie vorzeitig mit dem mikrobiologischen Status „nicht konvertiert“ abgebrochen, ein anderer Patient hat zum Zeitpunkt der Interimsanalyse keine Kulturkonversion unter der Studienmedikation erreicht.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass der Anteil jugendlicher Patienten aus der C211, die eine bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24 erzielen können, mit 75,0 % vergleichbar ist zu den Ergebnissen, die bei den erwachsenen Patienten in der RCT C208 gezeigt werden konnten: hier hatten 74,7 % eine bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24 erreicht (27).

In der retrospektiven Beobachtungsstudie von Achar *et al.* sind für 22 Patienten mikrobiologische Daten für die Woche 24 verfügbar. Diese 22 Patienten weisen zu Woche 24 alle eine negative Kulturprobe auf, sind also erregerfrei. In einer weiteren Analyse werden diejenigen Patienten ausgewertet, welche sich zum Datenschnitt 24.02.2017 noch in Behandlung befinden und auswertbare Daten für den Erregerstatus aufweisen können. In diese Analyse werden 23 Patienten einbezogen, alle sind zum 24.02.2017 erregerfrei in ihrer Kulturprobe. Insgesamt haben 14 von diesen 23 Patienten zur Baseline Erreger in ihren Kulturproben gezeigt; bei diesen Patienten ist es also zu einer Kulturkonversion gekommen. Keiner der 23 Patienten, die zum 24.02.2017 erregerfrei sind, weist klinische Anzeichen auf, die auf ein Behandlungsversagen hindeuten.

In der retrospektiven Beobachtungsstudie von Achar *et al.* liegt der Anteil von Patienten mit einer Erregerfreiheit zu Woche 24 bei 100 % (22/22 Patienten mit mikrobiologischen Daten). Hier muss zur richtigen Einordnung der Ergebnisse allerdings erwähnt werden, dass in der Studie nur 17 Patienten eine mittels Kulturnachweis bestätigte MDR-TB aufweisen und daraus geschlussfolgert werden kann, dass in die Analyse auch wahrscheinliche MDR-TB-Fälle einbezogen werden. Darüber hinaus kann keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob es sich um eine bestätigte Erregerfreiheit handelt, also eine zweimalige konsekutiv negative Kultur gefordert war. Nichtsdestotrotz stützen diese Ergebnisse die Erkenntnisse aus der Studie C211 und RCT C208.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.2 Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden

Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf - weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| C211 | <p>Die Zeit bis zu bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf (engl. <i>Time to Culture Conversion</i>) wird für die Interimsanalyse zu Woche 24 basierend auf der Population der MGIT-auswertbaren Patienten ausgewertet.</p> <p>Die Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf ist definiert als das Zeitintervall (in Tagen) von der ersten Einnahme der Studienmedikation (Bedaquilin zusammen mit der Sockeltherapie) bis zum Datum der ersten von zwei aufeinanderfolgenden negativen mikrobiologischen Kulturen aus dem Auswurf (bestätigte Erregerfreiheit), die im Abstand von mindestens 25 Tagen entnommen werden. Sofern vorhanden, müssen sämtliche zwischenzeitlich gewonnenen Kulturen ebenfalls negativ (oder kontaminiert oder fehlend) sein.</p> <p>Bei Patienten, die keine bestätigte Erregerfreiheit während der Studie bzw. des Analysezeitraums erreichen, wird die „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ zum Zeitpunkt der letzten Sputum-Untersuchung oder am Ende des Analysezeitfensters (je nachdem, was zuerst eintritt) zensiert.</p> <p>Bei Patienten, die zunächst eine bestätigte Erregerfreiheit erreichen, wird das Ergebnis „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ überschrieben, sofern sie danach wieder ein bestätigtes erregerpositives MGIT-Ergebnis (definiert als zwei konsekutive Sputumproben mit kulturellem Erregernachweis oder einer einzelnen erregerpositiven Sputumprobe, sofern die Studie unmittelbar danach abgebrochen wird) aufweisen. Diese Patienten werden wieder als „mit kulturell bestätigtem Erregernachweis“ gewertet und ihre zuvor ausgewiesene „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ wird überschrieben.</p> <p>Der Nachweis der Erregerfreiheit im Auswurf erfolgt mittels standardisierter Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur (MGIT).</p> <p>Das Ergebnis für „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ wird für die Woche 24 dargestellt.</p> |
| MGIT: Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. <i>Mycobacteria Growth Indicator Tube</i>) | |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| C211 | - ^a | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| ^a Es handelt sich um eine einarmige Studie, die nicht verglichen wird, daher kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht bewertet werden. ITT: Intention to treat | | | | | | |

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber hat daher nicht stattgefunden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Darüber hinaus sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die für eine Verzerrung sprechen.

Zwar handelt es sich bei der Studie C211 um eine nicht kontrollierte Interventionsstudie, da aber kein (indirekter) Vergleich zu einer Kontrollgruppe vorgenommen wird, können zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene keine Aussagen getroffen werden.

Bei dem Endpunkt „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ handelt es sich um einen objektiven Endpunkt, der mittels standardisierter Methoden unabhängig vom Endpunkterheber im Labor ausgewertet wird. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24 - weitere Untersuchungen

| C211 | Patienten mit bestätigter Erregerfreiheit im Auswurf n/N (%) | Median in Tagen (Min; Max) |
|---------------|---|-------------------------------|
| Bedaquilin/BR | 6/8 (75) | 55 (29; NE) |

Die Auswertung des Endpunktes „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C211.
BR: Sockeltherapie (engl. *Background Regime*), ITT: Intention to treat, Max: Maximum, Min: Minimum, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl MGIT-auswertbarer Patienten in der Behandlungsgruppe zu Woche 24, NE: nicht erreicht
Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1)

Kaplan-Meier Figure of Time to Culture/Smear Conversion (Week 24 Analysis) (Primary M=F) in Cohort 1 (12 to <18 Years of Age); mITT (Study TMC207-C211| Interim Analysis, DB Cutoff 14NOV2017)

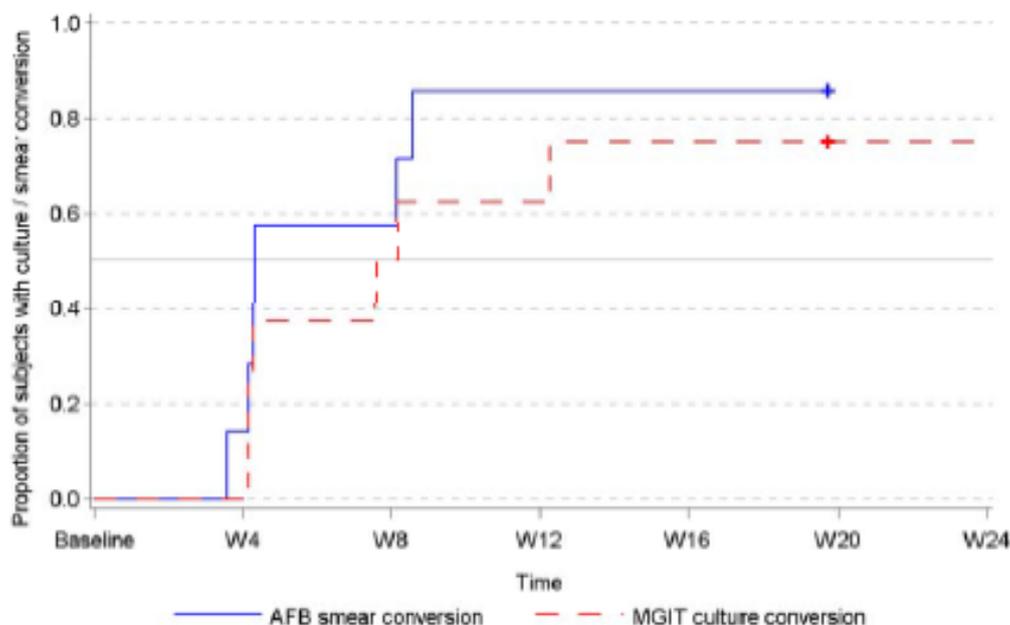


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ - Interimsanalyse zu Woche 24 der C211

Für die Analyse der „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ werden nur solche Patienten in die Analyse einbezogen, deren Erregerstatus mittels Kulturnachweis ausgewertet werden kann. Von den 15 in die Kohorte 1 eingeschlossenen Patienten haben zwar elf Patienten eine bestätigte MDR-TB, davon erweisen sich aber wiederum nur acht Patienten als MGIT-auswertbar, da ihr Erregernachweis zur Baseline nicht negativ ist. Diese acht Patienten kommen daher für die Auswertung der „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ infrage.

Zu Woche 24 haben sechs von acht Patienten eine bestätigte Kulturkonversion erreicht, sind also bestätigt erregerfrei. Dies entspricht einem Anteil von 75,0 %. Die mediane Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit beträgt 55 Tage.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass jugendliche Patienten aus der Studie C211 in der Analyse zu Woche 24 mit 55 Tagen deutlich schneller bestätigt erregerfrei werden als erwachsene Patienten in der RCT C208, die in der Woche 24-Analyse im Median 72 Tage brauchten, um bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf zu erzielen. Das Ergebnis in der RCT C208 war statistisch signifikant zugunsten von Bedaquilin/BR gegenüber Placebo/BR (Hazard Ratio [HR] [95 % Konfidenzintervall (KI)]: 2,55 [1,68; 3,87]; $p < 0,001$) (27). Die Ergebnisse der Jugendlichen in der Studie C211 sind somit gleichgerichtet zu denen der Erwachsenen in der RCT C208.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.3 Rückfälle – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Rückfälle - weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| C211 | <p>Gemäß SAP liegt ein Rückfall vor, wenn ein Patient</p> <ul style="list-style-type: none"> einen bestätigten positiven Kulturnachweis hat (also in zwei konsekutiven Auswurfproben Erreger aufweist) oder einen einmaligen positiven Kulturnachweis hat (also einmalig Erreger in seiner Auswurfprobe aufweist), sofern er die Studie danach abbricht, <p>nachdem er während oder nach der Behandlung eine bestätigte Kulturkonversion (also eine bestätigte Erregerfreiheit) erzielen konnte. Um als Rückfall eingestuft zu werden, muss der isolierte <i>M. tuberculosis</i>-Erreger entweder den gleichen oder einen unbekanntem Genotyp im Vergleich zur Baseline aufweisen.</p> <p>Bricht ein Patient die Studie mit dem Status „nicht konvertiert“ ab und wird gleichzeitig als Rückfall definiert, wird der Patient als Rückfall gezählt.</p> <p>Der Endpunkt „Rückfälle“ wird für die Interimsanalyse zu Woche 24 basierend auf der Population ausgewertet, die MGIT-auswertbar sind.</p> |
| MGIT: Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. <i>Mycobacteria Growth Indicator Tube</i>), SAP: Statistical Analysis Plan | |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rückfälle in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| C211 | - ^a | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| ^a Es handelt sich um eine einarmige Studie, die nicht verglichen wird, daher kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht bewertet werden. ITT: Intention to treat | | | | | | |

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber hat daher nicht stattgefunden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Darüber hinaus sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die für eine Verzerrung sprechen.

Zwar handelt es sich bei der Studie C211 um eine nicht kontrollierte Interventionsstudie, da aber kein (indirekter) Vergleich zu einer Kontrollgruppe vorgenommen wird, können zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene keine Aussagen getroffen werden.

Bei dem Endpunkt „Rückfälle“ handelt es sich um einen objektiven Endpunkt, der mittels standardisierter Methoden unabhängig vom Endpunkterheber im Labor ausgewertet wird. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Rückfälle zu Woche 24 - weitere Untersuchungen

| C211 | Patienten mit einem Rückfall n/N (%) |
|--|---|
| Bedaquilin/BR | 0/8 (0) |
| BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe zu Woche 24 | |

In der Studie C211 werden für die Analyse der „Rückfälle“ nur solche Patienten in die Analyse einbezogen, deren Erregerstatus mittels Kulturnachweis ausgewertet werden kann. Von den 15 in die Kohorte 1 eingeschlossenen Patienten haben zwar elf Patienten eine bestätigte MDR-TB, davon erweisen sich aber wiederum nur acht Patienten als MGIT-auswertbar, da ihr

Erregernachweis zur Baseline nicht negativ ist. Diese acht Patienten kommen daher für die Auswertung der „Rückfälle“ infrage.

Zu Woche 24 gibt es keinen Rückfall in der Kohorte 1.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass die Ergebnisse zum Endpunkt „Rückfälle“ der jugendlichen Patienten in der Studie C211 vergleichbar niedrig sind mit denen der erwachsenen Patienten in der RCT C208. Hier erlitt zu Woche 24 ein Patient (von 79 Patienten im Bedaquilin-Arm) einen Rückfall, dies entspricht einem Anteil von 1,3 %.

4.3.2.3.3.4 Vorteilhaftes Behandlungsergebnis – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Vorteilhaftes Behandlungsergebnis - weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| C211 | <p>Zentraler Endpunkt der MDR-TB-Therapie ist die Heilung, welche bei den erwachsenen Patienten gemäß WHO-Definition primär über eine Abfolge negativer Kulturnachweise innerhalb der letzten zwölf Behandlungsmonate gemessen wird.</p> <p>Da üblicherweise nicht alle Kinder eine mikrobiologisch bestätigte MDR-TB zu Beginn der Behandlung aufweist, ist es in dieser Population nicht sinnvoll, „Heilung“ ausschließlich über mikrobiologische Parameter zu definieren. Ein Teil der Kinder wird diese Definition von Heilung aufgrund des fehlenden Erregernachweises nicht erfüllen können.</p> <p>Kinder und Jugendliche mit resistenter Tuberkulose gelten aufgrund dessen laut <i>Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children</i> des <i>Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis</i> als geheilt bzw. wahrscheinlich geheilt, wenn sie die Tuberkulose-Behandlung vollständig abgeschlossen haben und körperliche, radiologische und – sofern vorhanden – mikrobiologische Symptome zurückgegangen sind (22). Negative Kulturnachweise sind demnach keine zwingende Voraussetzung, um die Kriterien einer „wahrscheinlichen Heilung“ zu erfüllen.</p> <p>In der Studie C211 wird die anhaltende klinische Heilung daher über den Anteil an Patienten abgebildet, der ein „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ (engl. <i>favorable treatment outcome</i>) zu Woche 24 und am Studienende aufweisen kann.</p> <p>Ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis ist in der Studie C211 ein zusammengesetzter Endpunkt aus klinischen, radiologischen und mikrobiologischen Kriterien und entspricht damit der Definition der Konsenserklärung zur „Heilung“ bzw. „wahrscheinlichen Heilung“ bei Kindern mit MDR-TB (22).</p> <p>Zum Analysezeitpunkt Woche 24 wird das vorteilhafte Behandlungsergebnis in der Studie C211 wie folgt operationalisiert:</p> <p>Ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis liegt vor, wenn die folgenden drei Bedingungen zutreffen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient hat die MDR-TB-Behandlung gemäß Behandlungsplan bis Woche 24 abgeschlossen UND 2. der Patient weist gemäß einer umfassenden Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt keine Anzeichen und Symptome einer TB-Erkrankung (inklusive radiologischer Ergebnisse, sofern angebracht) mehr auf UND 3. der Patient fällt in eine der folgenden drei mikrobiologischen Kategorien: |

- a. Mikrobiologische Proben (inkl. Auswurfproben) sind für das Analysezeitfenster (hier bis Woche 24) vorhanden:
Für ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis muss eine bestätigte Kulturkonversion (d. h. eine bestätigte Erregerfreiheit) innerhalb des Analysezeitfensters erreicht werden. Eine bestätigte Kulturkonversion ist definiert als zwei aufeinanderfolgende negative Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen gewonnen werden. Die letzte der beiden Kulturen soll dabei innerhalb des Analysezeitfensters liegen, außer eine neue mikrobiologische Probe kann nicht mehr gewonnen werden.
- b. Nach Baseline liegt keine oder nur eine Auswurfprobe vor:
Bei einem Patienten, der post-Baseline keine Sputumproben produzieren kann, wird angenommen, dass er ein „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ hat, sofern er die Therapie (hier bis Woche 24) beendet hat. Sofern der Patient eine einzige positive post-Baseline Kultur aufweist, soll die umfassende Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt im Analysezeitfenster mindestens sechs Monate nach der positiven Kultur durchgeführt werden.
- c. Es sind mindestens zwei akzeptable post-Baseline Sputumproben verfügbar, deren Kulturnachweis negativ für MDR-TB ist, aber der Patient ist nicht in der Lage, Sputum über das gesamte Analysezeitfenster zu produzieren: Der Patient wird als „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ klassifiziert, sofern die letzten zwei Kulturen negativ sind und der Patient die Behandlung (hier bis Woche 24) abgeschlossen hat.

Das vorteilhafte Behandlungsergebnis kann nur in der finalen Analyse zu Woche 120 vollständig ausgewertet werden, da zum Zeitpunkt der Interimsanalyse zu Woche 24 die Therapie mit der Sockeltherapie noch fortgesetzt wird. Die Analyse des vorteilhaften Behandlungsergebnisses zu Woche 24 wird durchgeführt, um einen vorläufigen Hinweis darauf zu bekommen, wie der Behandlungserfolg zu Woche 120 aussehen wird.

Der Endpunkt „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ wird zum Analyszeitpunkt Woche 24 basierend auf der ITT-Population dargestellt.

ITT: Intention to treat, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*), TB: Tuberkulose, WHO: Weltgesundheitsorganisation (engl. *World Health Organization*)

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle-4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vorteilhaftes Behandlungsergebnis in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| C211 | - ^a | nein | ja | ja | ja | hoch |
| ^a Es handelt sich um eine einarmige Studie, die nicht verglichen wird, daher kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht bewertet werden. ITT: Intention to treat | | | | | | |

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber hat daher nicht stattgefunden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Darüber hinaus sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die für eine Verzerrung sprechen.

Zwar handelt es sich bei der Studie C211 um eine nicht kontrollierte Interventionsstudie, da aber kein (indirekter) Vergleich zu einer Kontrollgruppe vorgenommen wird, können zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene keine Aussagen getroffen werden.

Bei dem Endpunkt „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der zum Teil aus subjektiv erhobenen und zu bewertenden Komponenten besteht. Daher wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung auf Endpunktebene als „hoch“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 24 - weitere Untersuchungen

| C211 | Patienten mit vorteilhaftem Behandlungsergebnis n/N (%) |
|--|--|
| Bedaquilin/BR | 7/15 (46,7) |
| Die Auswertung des Endpunktes „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C211. BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), ITT: Intention to treat, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe zum Analysezeitpunkt Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1) | |

Die Ergebnisse für „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ nach der „Primäres Fehlen = Failure-Methode“ sind in der obigen Tabelle dargestellt. Bei diesem konservativen Ansatz werden fehlende Werte aufgrund von Studienabbruch als „kein vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ gewertet.

Nach der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin zuzüglich Sockeltherapie weisen sieben der 15 Patienten ein „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ auf. Dies entspricht einem Anteil von 46,7 %.

Die Ergebnisse zum vorteilhaften Behandlungsergebnis auf Patientenebene sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 4-62: Vorteilhaftes Behandlungsergebnis auf Patientenebene zu Woche 24

| Pa-tient | TB-Typ | MGIT-auswertbar | Behandlung beendet zu Woche 24 | Symptome abgeklungen* | Bestätigte Kultur-konversion | Vorteilhaftes Behandlungs-ergebnis |
|----------|-----------|-----------------|--------------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 1 | bestätigt | ja | ja | ja | ja | ja |
| 2 | bestätigt | nein | ja | ja | - | ja |
| 3 | bestätigt | nein | ja | ja | - | ja |
| 4 | bestätigt | ja | ja | ja | ja | ja |
| 5 | bestätigt | nein | ja | ja | - | ja |
| 6 | bestätigt | ja | nein | - ¹ | nein ² | nein |
| 7 | bestätigt | ja | ja | ja | ja | ja |
| 8 | bestätigt | ja | ja | ja | ja | ja |
| 9 | wahrsch. | - | ja | nein | - | nein |
| 10 | wahrsch. | - | ja | nein | - | nein |
| 11 | bestätigt | ja | ja | nein | ja | nein |
| 12 | wahrsch. | - | ja | nein | - | nein |
| 13 | wahrsch. | - | ja | nein | - | nein |
| 14 | bestätigt | ja | ja | nein | nein | nein |
| 15 | bestätigt | ja | ja | nein | ja | nein |

* Und radiologischer Status: Alle auswertbaren Patienten fallen zu Woche 24 in die Kategorie „Keine Kavernen oder Kavernen < 2 cm“. Bei keinem Patienten sind Verschlechterungen bei den radiologischen Befunden aufgetreten.

¹ Der Patient hat die Studie vor Woche 24 frühzeitig abgebrochen, daher liegen für ihn keine Ergebnisse zum Abklingen der klinischen TB-Symptomatik zu Woche 24 vor.

² Der Patient hat die Studie mit dem Status „nicht konvertiert“ abgebrochen.

bestätigt: bestätigte MDR-TB, cm: Zentimeter, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*), MGIT: Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. *Mycobacteria Growth Indicator Tube*), TB: Tuberkulose, wahrsch.: wahrscheinliche MDR-TB

Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1)

Von den acht Patienten, die kein „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ erreicht haben, sind in sieben Fällen die klinischen Anzeichen und Symptome der TB gemäß globaler Beurteilung durch den Prüfarzt noch nicht vollständig abgeklungen. Zwei von diesen Patienten haben dennoch eine Kulturkonversion erzielen können. Ein Patient hat die Studie vorzeitig mit dem Status „nicht konvertiert“ abgebrochen, daher wird er in dieser Analyse als „Non-Responder“ und somit mit dem Status „kein vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ gewertet.

Da es sich um eine Interimsanalyse zu Woche 24 handelt und das endgültige Behandlungsergebnis erst nach Beendigung der kompletten MDR-TB-Therapie am Studienende ausgewertet werden kann, sind die Ergebnisse zum Endpunkt „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ mit Vorsicht zu interpretieren und können lediglich als Richtungsweiser dienen. Sofern diese Patienten die Ergebnisse bis Woche 120 aufrechterhalten, ist dies mit der Definition einer Heilung bzw. wahrscheinlichen Heilung gemäß Konsensus-Statement von Seddon *et al.* (22) gleichzusetzen.

Es zeigt sich, dass bei den erwachsenen Patienten in der RCT C208 unter Bedaquilin in Kombination mit der Sockeltherapie zu Woche 120 eine Heilungsrate von 57,0 % (WHO-Definition 2008) bzw. 44,3 % (langfristige Erregerfreiheit nach WHO-Definition 2013) erzielt werden konnte. Das Ergebnis war in beiden Analysen gegenüber Placebo statistisch signifikant (relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 1,67 [1,17; 2,38]; $p = 0,0055$ bzw. RR [95 %-KI]: 2,56 [1,50; 4,38]; $p = 0,0006$). Von den 59 Erwachsenen im Bedaquilin-Arm, die zu Woche 24 eine bestätigte Erregerfreiheit aufwiesen, waren 45 (76,3 %) zu Woche 120 geheilt gemäß WHO-Definition 2008.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.4 Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Sicherheit und Verträglichkeit - weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| C211 | <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) werden definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d. h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen (inklusive abnormaler Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit, die während des Verlaufs der Studie auftreten, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stehen.</p> <p>Alle UE in der Studie C211 werden entsprechend den internationalen Standards über eine Kodierung gemäß MedDRA Version 20.0 berichtet. Die Einstufung in Schweregrade durch die Prüfarzte erfolgt gemäß DMID. Zusätzliche Kriterien für die Einstufung der Schweregrade für Funktionsstörung der Schilddrüse, Hörverlust, Arthralgie und Arthritis werden gemäß <i>Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children</i> des <i>Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis</i> (22) übernommen.</p> |

| Empfohlene Bezeichnung | Definition |
|---|--|
| Arthralgie/Arthritis | Nicht abgedeckt von, aber analog zu DMID: <ul style="list-style-type: none"> • Grad 0 – keine Schmerzen. • Grad 1 – Schmerzen, aber keine Auswirkung auf Funktion und Bewegung. • Grad 2 – moderate Schmerzen, die sich auf die Funktion auswirken; aber in der Lage normale Aktivitäten auszuüben. • Grad 3 – schwere Schmerzen, die Aktivitäten beeinträchtigen. • Grad 4 – körperlich behindernde Schmerzen und unfähig normale Aktivitäten auszuüben. |
| Schilddrüsenfunktion | Wird als abnormal betrachtet, wenn das TSH über und T4 unter dem Schwellenwert „normal“ liegt, bezogen auf die Referenzwerte, die vom Labor spezifiziert werden unter Berücksichtigung des genutzten Analysegeräts und des Alters des Kindes. |
| Hörvermögen | ASHA-Kriterien für Hörverlust bei Nutzung von Reintonaudiometrie. Hörverlust ist definiert als die folgenden Änderungen von Baseline: <ul style="list-style-type: none"> • 20 Dezibel-Abnahme bei jeglicher Frequenz oder • 10 Dezibel-Abnahme bei jeglichen 2 angrenzenden Frequenzen oder • Reaktionsverlust bei drei aufeinanderfolgenden Testfrequenzen, bei denen zuvor Reaktionen erzielt worden sind. |
| ASHA: American Speech and Hearing Association; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, US National Institutes of Health; TSH: Thyreotropin (engl. <i>thyroid-stimulating hormone</i>) | |

Die Darstellung der UE erfolgt als Übersicht für:

- Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt)
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende UE
- UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin oder BR führen

Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären SOC und PT gemäß MedDRA. Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 20.0 übersetzt.

Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UESI als SMQ:

- Akute Pankreatitis
- Rhabdomyolyse/Myopathie
- Schwere Ereignisse der Haut
- Torsades de Pointes/QT-Verlängerung (QTcF-Messung ≥ 500 ms unter Behandlung)
- Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber

Die Darstellung der UESI erfolgt jeweils für:

| | |
|---------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin oder BR führen <p>Aufgrund der Bedenken bzgl. potentieller Bedaquilin-bedingter renaler kortikomedullärer Mineralisierung wird im Protokoll der Studie C211 1.) persistente Hämaturie als drei aufeinanderfolgende Urinalysen mit RBCs/HPF > 4 ohne andere offensichtliche Ursache und 2.) eine klinisch signifikante Abnahme der Nierenfunktion als eine $\geq 30\%$ Abnahme der Kreatinin-Clearance von der Schwartz-Formel definiert.</p> <p>Des Weiteren werden Therapieabbrüche von Bedaquilin bzw. eines oder mehrerer Medikamente der Sockeltherapie aufgrund von UE als patientenrelevant eingestuft, da diese ebenfalls Auskunft über die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie geben.</p> <p>Für die Analyse von Sicherheit und Verträglichkeit wird die ITT-Population zu Grunde gelegt. Es werden die Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24 dargestellt.</p> |
| Achar <i>et al.</i> | <p>Kardiotoxizität wird gemäß <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> Version 4.03 definiert.</p> <p>Die UE werden wie folgt ausgewiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Grad 3 oder 4 • Grad 3 oder 4, die nicht im Zusammenhang mit Bedaquilin stehen • Grad 3 oder 4, die im Zusammenhang mit Bedaquilin stehen <p>Weitergehende Definitionen zu unerwünschten Ereignissen liegen nicht vor. Damit entspricht die Darstellung der UE nicht den Vorgaben des G-BA.</p> <p>Für die Analyse von Sicherheit und Verträglichkeit wird die gesamte Population zu Grunde gelegt.</p> |
| | <p>BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, ITT: Intention to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, ms: Millisekunde, PT: bevorzugter Begriff (engl. <i>Preferred Term</i>), QTcF: nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall, RBCs/HPF: Red Blood Cells per High Power Field, SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage (engl. <i>Standardized MedDRA Query</i>), SOC: Systemorganklasse (engl. <i>System Organ Class</i>), UE: unerwünschtes Ereignis, UESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</p> |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| C211 | - ^a | nein | ja | ja | ja | hoch |
| Achar <i>et al.</i> | - ^a | nein | NV | ja | NV | hoch |

ITT: Intention to treat, NV: nicht verfügbar

^a Es handelt sich um eine einarmige Studie, die nicht verglichen wird, daher kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht bewertet werden.

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber hat daher nicht stattgefunden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Darüber hinaus sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die für eine Verzerrung sprechen.

Zwar handelt es sich bei der C211 um eine nicht kontrollierte Interventionsstudie, da aber kein (indirekter) Vergleich zu einer Kontrollgruppe vorgenommen wird, können zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene keine Aussagen getroffen werden.

Da es sich bei „Sicherheit und Verträglichkeit“ um einen subjektiv vom Endpunkterheber berichteten Endpunkt handelt, ist aufgrund der fehlenden Verblindung von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

Bei der retrospektiven Beobachtungsstudie von Achar *et al.* handelt es sich ebenfalls um eine einarmige, offene Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber hat daher nicht stattgefunden. Zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips können keine Aussagen getroffen werden, gleiches gilt für sonstige Aspekte, die Einfluss auf die Verzerrung haben können. Bei dem Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ handelt es sich um einen subjektiv vom Endpunkterheber berichteten Endpunkt, daher ist aufgrund des offenen Studiendesigns von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Übersicht über die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird im Folgenden sowohl für die Studie C211, als auch für die retrospektive Beobachtungsstudie von Achar *et al.* dargestellt.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus der Studie C211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie C211 | Bedaquilin/BR (N = 15) n (%) |
|---|---|
| Jegliche UE | 14 (93,3) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 4 (26,7) |
| Schwerwiegende UE | 2 (13,3) |
| UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin führen | 0 (0,0) |
| UE, die zum Therapieabbruch von BR führen | 5 (33,3) |
| Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die Interimsanalyse zu Woche 24 dargestellt. BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1) | |

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus der Studie Achar *et al.* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Achar et al. | Bedaquilin/BR (N = 27) n (%) |
|--|---|
| Keine UE mit CTCAE-Grad 3/4 | 19 (70) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4), die nicht im Zusammenhang mit Bedaquilin stehen | 3 (11) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4), die im Zusammenhang mit Bedaquilin stehen | 5 (19)* |
| Für die Analyse der UE wird die gesamte Population zu Grunde gelegt. * Alle 5 Patienten weisen eine QTcF-Verlängerung auf. BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, QTcF: nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall, UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: (2) | |

Jegliche unerwünschten Ereignisse werden von fast allen Studienteilnehmern in der Studie C211 (93,3 %) und von 70 % der Patienten in der Studie von Achar *et al.* berichtet.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) treten in der Studie C211 bei 26,7 % der Patienten auf. Bei Achar *et al.* wird bei den schweren unerwünschten Ereignissen eine Differenzierung vorgenommen, je nachdem ob diese im Zusammenhang mit Bedaquilin stehen oder nicht. Hier werden bei 11 % der Patienten schwere UE berichtet, die in keinem

Zusammenhang mit Bedaquilin stehen, und bei 19 % schwere UE, die im Zusammenhang mit Bedaquilin stehen. Hierbei handelt es sich in allen fünf Fällen um eine QTcF-Verlängerung. Vier Patienten weisen einen Anstieg des QTcF > 60 ms über Baseline auf. Zwei davon während des ersten Behandlungsmonats, einer nach drei Behandlungsmonaten und einer nach sechs Behandlungsmonaten. Der Zustand aller vier Patienten verbessert sich innerhalb eines Monats nach Ausgleich des Elektrolythaushalts, ohne dass ein Medikament abgesetzt werden muss. Eine wiederkehrende QTcF-Verlängerung > 500 ms wird bei einem Patienten während der ersten sechs Behandlungsmonate festgestellt und erfordert das Absetzen von Moxifloxacin und Clofazimin, nachdem ein Ausgleich des Elektrolythaushalts keine ausreichende Wirkung erbracht hat. Nach Absetzen dieser Medikamente normalisiert sich der QTcF während der Behandlung mit Bedaquilin.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden in der Studie C211 bei 13,3 % der Patienten berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden bei Achar *et al.* nicht ausgewiesen.

UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin führen, treten in der Studie C211 nicht auf. Allerdings werden bei 33,3 % der Patienten **UE, die zum Therapieabbruch der Sockeltherapie** führen, berichtet. Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin und/oder der Sockeltherapie führen, werden bei Achar *et al.* nicht explizit ausgewiesen. Im Fließtext wird allerdings erwähnt, dass bei einem Patienten die Behandlung mit Moxifloxacin und Clofazimin aufgrund einer QT-Zeitverlängerung gestoppt werden muss.

Unerwünschte Ereignisse: Detaildarstellung der primären MedDRA SOC und zugehörigen PT

Im Folgenden werden für die Studie C211 die aufgetretenen *Unerwünschten Ereignisse* nach primärer SOC und zugehörigen PT gemäß MedDRA dargestellt.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, Jegliche UE mit einem Schwellenwert $n > 1$ nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24

| Studie C211 | Bedaquilin/BR (N = 15) n (%) |
|--|---------------------------------|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Gesamte SOC | 4 (26,7) |
| Übelkeit | 2 (13,3) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | |
| Gesamte SOC | 8 (53,3) |
| Vulvovaginale Candidose | 2 (13,3) |
| Infektion der oberen Atemwege | 2 (13,3) |
| Untersuchungen | |

| | |
|--|----------|
| Gesamte SOC | 5 (33,3) |
| Prothrombinzeit verlängert | 3 (20,0) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | |
| Gesamte SOC | 7 (46,7) |
| Arthralgie | 6 (40,0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Gesamte SOC | 2 (13,3) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | |
| Gesamte SOC | 4 (26,7) |
| Akne | 4 (26,7) |
| Ausschlag | 2 (13,3) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Gesamte SOC | 2 (13,3) |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | |
| Gesamte SOC | 4 (26,7) |
| Tinnitus | 2 (13,3) |
| Hypakusis | 2 (13,3) |
| Augenerkrankungen | |
| Gesamte SOC | 4 (26,7) |
| Augenschmerzen | 2 (13,3) |
| Sehen verschwommen | 2 (13,3) |
| Psychiatrische Erkrankungen | |
| Gesamte SOC | 2 (13,3) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | |
| Gesamte SOC | 3 (20,0) |
| <p>Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die Interimsanalyse (bis zu Woche 24) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), ITT: Intention to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, PT: bevorzugter Begriff (engl. <i>Preferred Term</i>), SOC: Systemorganklasse (engl. <i>System Organ Class</i>), UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1)</p> | |

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24

| Studie C211 | Bedaquilin/BR (N = 15) n (%) |
|---|---------------------------------|
| Untersuchungen | |
| Gesamte SOC | 4 (26,7) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 1 (6,7) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 1 (6,7) |
| Bilirubin im Blut erhöht | 1 (6,7) |
| Kreatinphosphokinase im Blut erhöht | 1 (6,7) |
| Prothrombinzeit verlängert | 3 (20,0) |
| Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die Interimsanalyse (zu Woche 24) dargestellt. BR: Sockeltherapie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ITT: Intention to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, PT: bevorzugter Begriff (engl. <i>Preferred Term</i>), SOC: Systemorganklasse (engl. <i>System Organ Class</i>), UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1) | |

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24

| Studie C211 | Bedaquilin/BR (N = 15) n (%) |
|---|---------------------------------|
| Untersuchungen | |
| Gesamte SOC | 1 (6,7) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 1 (6,7) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 1 (6,7) |
| Bilirubin im Blut erhöht | 1 (6,7) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | |
| Gesamte SOC | 1 (6,7) |
| Überdosis | 1 (6,7) |

| Studie C211 | Bedaquilin/BR (N = 15) n (%) |
|--|---------------------------------|
| <p>Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die Interimsanalyse (zu Woche 24) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), ITT: Intention to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, PT: bevorzugter Begriff (engl. <i>Preferred Term</i>), SOC: Systemorganklasse (engl. <i>System Organ Class</i>), UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1)</p> | |

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin führen, nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24

| Studie C211 | Bedaquilin/BR (N = 15) n (%) |
|--|---------------------------------|
| Insgesamt (keine SOC oder PT zutreffend) | 0 (0,0)* |
| <p>Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die Interimsanalyse (zu Woche 24) dargestellt.</p> <p>* Kein Patient bricht die Bedaquilin-Einnahme dauerhaft ab, 2 von 15 Patienten unterbrechen kurzzeitig die Bedaquilin-Einnahme. Fünf Patienten brechen die Therapie mit mindestens einem Medikament der Sockeltherapie ab.</p> <p>BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), ITT: Intention to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, PT: bevorzugter Begriff (engl. <i>Preferred Term</i>), SOC: Systemorganklasse (engl. <i>System Organ Class</i>), UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1)</p> | |

Für **Jegliche unerwünschten Ereignisse**, die bei mehr als einem Studienteilnehmer auftraten, ergeben sich zur Interimsanalyse zu Woche 24 in der Studie C211 die häufigsten UE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“. Bei **Schweren Unerwünschten Ereignissen** (CTCAE-Grad ≥ 3), die bereits ab einem betroffenen Studienteilnehmer dargestellt werden, ergeben sich für die Interimsanalyse zu Woche 24 in der Studie C211 die häufigsten und einzigen UE in der SOC „Untersuchungen“.

Für **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**, die bereits ab einem betroffenen Studienteilnehmer dargestellt werden, ergeben sich für die Interimsanalyse zu Woche 24 in der Studie C211 die UE für den einen Studienteilnehmer in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ und für den anderen Studienteilnehmer in der SOC „Untersuchungen“.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin führen, werden in der Studie C211 nicht berichtet. Es unterbrechen zwei Patienten kurzzeitig die Bedaquilin-Einnahme aufgrund von UE vom CTCAE-Grad 2 (Psychose und

Erbrechen) – beziehungsweise CTCAE-Grad 4 (Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht). Fünf Patienten erfahren mindestens ein UE, welches zum Abbruch der Behandlung mit einem Medikament der Sockeltherapie führt.

Unerwünschte Ereignisse: Darstellung der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (nach SMQ)

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse für die Studie C211 dargestellt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Akute Pankreatitis** (als SMQ) aus der Studie C211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 24

| Studie C211 | Bedaquilin/BR (N = 15) n (%) |
|--|---|
| Jegliche UE | 0 (0,0) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) | 1 (6,7) |
| Schwerwiegende UE | 0 (0,0) |
| UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin/BR führen | 0 (0,0) |
| <p>Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die Interimsanalyse (zu Woche 24) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ITT: Intention to treat, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage (engl. <i>Standardized MedDRA Query</i>), UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1)</p> | |

Unerwünschte Ereignisse für die SMQ „**Akute Pankreatitis**“ werden in der Studie C211 bei einem Patienten berichtet. Bei diesem Fall handelt es sich um einen erhöhten Bilirubin-Wert im Blut entsprechend eines CTCAE-Grad 4-Ereignisses. Die medizinischen Untersuchungen haben ergeben, dass dieses UE im Zusammenhang mit hepatischen Ereignissen steht und nicht mit den klinischen Anzeichen und Symptomen einer akuten Pankreatitis assoziiert wird.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Schwere Ereignisse der Haut** (als SMQ) aus der Studie C211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 24

| Studie C211 | Bedaquilin/BR (N = 15) n (%) |
|--|---------------------------------|
| Jegliche UE | 1 (6,7) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) | 0 (0,0) |
| Schwerwiegende UE | 0 (0,0) |
| UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin/BR führen | 0 (0,0) |
| <p>Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die Interimsanalyse (zu Woche 24) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ITT: Intention to treat, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage (engl. <i>Standardized MedDRA Query</i>), UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1)</p> | |

Für die SMQ „**Schwere Ereignisse der Haut**“ wird in der Studie C211 ein UE bei einem Patienten berichtet. Dieser Patient hat eine Konjunktivitis Grad 1 nach circa drei Monaten Behandlung mit Bedaquilin plus Sockeltherapie. Das Ereignis wird als nicht schwer sowie nicht in Zusammenhang mit Bedaquilin oder der Sockeltherapie stehend eingeschätzt und führt nicht zu einem Abbruch der Therapie mit Bedaquilin oder der Sockeltherapie. Das unerwünschte Ereignis ist nach circa zwei Monaten abgeklungen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber** (als SMQ) aus der Studie C211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 24

| Studie C211 | Bedaquilin/BR (N = 15) n (%) |
|--|---------------------------------|
| Jegliche UE | 0 (0,0) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) | 4 (26,7) |
| Schwerwiegende UE | 0 (0,0) |
| UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin/BR führen | 0 (0,0) |
| <p>Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die Interimsanalyse (zu Woche 24) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ITT: Intention to treat, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage (engl. <i>Standardized MedDRA Query</i>), UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: CSR Kohorte 1 Woche 24 Interimsanalyse (1)</p> | |

Für die SMQ „**Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber**“ werden in der Studie C211 bei vier Patienten schwere UE berichtet. Keiner der beiden Patienten, die zu Tag 1 der Studie C211 unter 40 kg wiegen (38,8 kg bzw. 39,3 kg), ist von diesen UESI betroffen. Kein Ereignis der arzneimittelbedingten Erkrankungen der Leber ist laut Einschätzung der Prüfer auf Bedaquilin zurückzuführen und führt auch nicht zu einem Therapieabbruch von Bedaquilin. Ein Patient hat ein schweres CTCAE-Grad 4-Ereignis mit erhöhter Alanin Aminotransferase, erhöhter Aspartat-Aminotransferase und erhöhtem Bilirubin-Wert im Blut. Bei drei Patienten tritt eine verlängerte Prothrombinzeit (CTCAE-Grad 3) auf, bei zwei von den Patienten trat diese bereits zum Screening bzw. zur Baseline auf. Bei allen drei Patienten ist die verlängerte Prothrombinzeit nur zu einem einmaligen Zeitpunkt innerhalb der Behandlungsphase aufgetreten und kann behoben werden, während die Behandlung mit Bedaquilin fortgesetzt wird. Keiner der Patienten hat erhöhte Leberenzymwerte. In zwei Fällen wird zudem ein Hämatologe hinzugezogen; hier können keine zugehörigen klinischen Befunde beobachtet werden, die auf eine Blutung hindeuten.

Unerwünschte Ereignisse für die SMQ „**Torsades de Pointes/QT-Verlängerung**“ werden in der Studie C211 nicht berichtet. Anzumerken ist in diesem Kontext, dass kein Patient während der ersten 24 Wochen Therapie abnormale QTcF-Werte über 460 ms aufweist. Ein Anstieg von Baseline auf 30 bis 60 ms in QTcF wird bei sechs von 15 Patienten beobachtet, davon wiegt ein Patient unter 40 kg zur Baseline. Kein Patient hat einen Anstieg von Baseline auf über 60 ms.

Unerwünschte Ereignisse für die SMQ „**Rhabdomyolyse/Myopathie**“ werden in der Studie C211 nicht berichtet.

Gesamtschau

In der Gesamtschau ist das Sicherheitsprofil von Bedaquilin in Kombination mit der Sockeltherapie in der Kohorte der Zwölf- bis unter 18-Jährigen vergleichbar zu dem, welches bei den erwachsenen Patienten beobachtet werden konnte. Es treten im Vergleich zu der erwachsenen Population aus der RCT C208 keine neuen sicherheitsrelevanten Warnsignale auf.

4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

| |
|--|
| C211 |
| 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 |
| Studiendokumente |
| Studienprotokoll (33) |
| Interim SAP C211 (18) |
| CSR C211 (1) |
| Publikationen |
| Nicht vorhanden |
| Studienregistereinträge |
| ClinicalTrials.gov NCT02354014 (30) |
| EU CTR EudraCT Number 2014-003372-23 (32) |
| WHO ICTRP NCT02354014 (32), CTRI/2018/03/012637 (39) |

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Zulassung des Anwendungsgebietes der Zwölf- bis unter 18-Jährigen mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg von Bedaquilin wird zum einen auf der einarmigen, offenen, multi-zentrischen Phase II-Studie C211 und zum anderen auf der Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation aus der RCT C208 und der einarmigen Studie C209 auf die jugendliche Population begründet (39). Diese Evidenz wird ebenfalls zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Ergänzend wird in diesem Dossier noch die retrospektive Beobachtungstudie von Achar *et al.* aufgeführt.

Die zulassungsbegründende Studie C211 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie zur Evaluation der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit, Verträglichkeit und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie zur

Behandlung der pulmonalen MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren, die eine bestätigte oder wahrscheinliche MDR-TB haben. Die Studie ist gemäß den Grundsätzen der guten klinischen Praxis (engl. *International Conference on Harmonisation – Good Clinical Practice*, ICH-GCP) konzipiert und umgesetzt und entspricht der Evidenzstufe IV gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (40). Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse einer a priori definierten Interimsanalyse der Kohorte 1 zu Woche 24 (primäre Analyse) dargestellt. Es wird hier ein kleines Patientenkollektiv von 15 Patienten im relevanten Anwendungsgebiet untersucht, dessen vollständige MDR-TB-Therapie noch nicht abgeschlossen ist.

Die ergänzend dargestellte einarmige retrospektive Beobachtungsstudie von Achar *et al.* beschreibt Erfahrungen mit der *off-label* Behandlung von MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen, die ein Behandlungsregime mit Bedaquilin erhalten haben. Da in diesem Fall ausschließlich eine Publikation ohne patientenindividuelle Daten zur Verfügung steht, ergeben sich Limitationen in der Interpretation der Aussagen. Die Publikation von Achar *et al.* entspricht damit der Evidenzstufe IV gemäß AM-NutzenV (40).

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine der wenigen a priori geplanten klinischen Studien im relevanten Anwendungsgebiet. Wie die in dem vorliegenden Nutzendossier dargestellten Ergebnisse zur Informationsbeschaffung zeigen, gibt es keine Ergebnisse aus randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase II- oder -III- Studien bei Kindern und Jugendlichen mit MDR-TB. Diese begrenzte Evidenzlage spiegelt sich ebenfalls in der deutschen S2k-Leitlinie wider, in welcher an verschiedenen Stellen darauf verwiesen wird, dass sich auf Observations- und Kohortenstudien, die zum größten Teil retrospektiv sind, bezogen wird. Insbesondere die Therapie der MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen „orientiert sich an nur wenigen Studien und Empfehlungen“ (6). Wie die Ausführungen zur bibliografischen Literaturrecherche in Abschnitt 4.3.2.3.1.1 verdeutlichen, reicht diese publizierte Evidenz nicht aus, um einen historischen Kontrollarm für einen naiven Vergleich zu generieren, da die Dokumentation der Fälle nicht hinreichend für diesen Zweck ist.

Die in der Studie C211 untersuchten Endpunkte wie Mortalität, bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf, Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf, Rückfälle sowie Verbesserung bzw. Abklingen der klinischen TB-Symptomatik (insbesondere im Kontext von Heilung) werden von der EMA als valide Endpunkte für klinische Studien in der TB erachtet (4).

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens kommt das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) zu dem Ergebnis, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von den Erwachsenen auf die Jugendlichen übertragen werden kann (39). Die Kriterien, die einen Evidenztransfer auch für die Frühe Nutzenbewertung statthaft werden lassen, werden ausführlich beschrieben und diskutiert. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass sich auch die Ergebnisse aus der Frühen Nutzenbewertung von Bedaquilin in der Erwachsenenindikation auf das hier vorliegende Verfahren übertragen lassen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ableitung des Zusatznutzens auf Basis eines Evidenztransfers

Wie in Abschnitt 4.3 ausgeführt, ist mittels der bestverfügbaren Evidenz in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet von Bedaquilin keine Darstellung eines (naiven) Vergleiches möglich, der die Ableitung eines Zusatznutzens erlaubt. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens soll daher auf Basis eines Evidenztransfers der erwachsenen Patienten auf die Population der Zwölf- bis unter 18-Jährigen erfolgen.

Wie bereits ausgeführt, ist die Studie C211 dafür konzipiert worden, um auf Basis eines Evidenztransfers die Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche zu erwirken. Grundvoraussetzung für den Evidenztransfer sowohl im Rahmen der Zulassung als auch im Nutzenbewertungsverfahren des G-BA ist eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen der Erwachsenen- und der Jugendlichenpopulation. Um diese Vergleichbarkeit zu prüfen, wird sich im Folgenden an den Kriterien der EMA orientiert, die ebenso im Rahmen der Nutzenbewertung Anwendung finden.

Identische Ursache der Erkrankung

Einer MDR-TB liegt unabhängig vom Alter des Patienten immer der gleiche Erregertyp zugrunde, nämlich das *Mycobacterium tuberculosis*. Bei Kindern und Jugendlichen kommt es in den meisten Fällen zu einer Primärübertragung resistenter Erreger, das heißt, sie stecken sich bei erwachsenen MDR-TB-Patienten an. Daraus folgt auch, dass bei Vorliegen einer wahrscheinlichen MDR-TB das Resistogramm der an MDR-TB erkrankten Kontaktperson ausschlaggebend für die medikamentöse Therapie des Kindes bzw. Jugendlichen ist. Resistenzmuster, die ausschließlich bei Kindern oder Jugendlichen auftreten, sind nicht bekannt. Insgesamt ist die zugrundeliegende Ursache der Erkrankung, der Erreger *Mycobacterium tuberculosis*, in beiden Populationen identisch.

Vergleichbares Erkrankungsbild

Wie in Modul 3A dieses Nutzendossiers beschrieben, kommt es bei Jugendlichen zu einer Manifestation der TB-Symptomatik, die ähnlich ist wie bei den erwachsenen Patienten. In der Literatur wird auch vom „*adult type disease*“ gesprochen. Die EMA bestätigt grundsätzlich, dass das klinische Bild sowie die Behandlung der pulmonalen Tuberkulose bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von circa zehn Jahren so ähnlich ist, dass eine Extrapolation der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten, welche bei Erwachsenen gewonnen werden konnten, akzeptabel ist (4). Voraussetzung hierfür ist eine vergleichbare systemische Exposition des Wirkstoffes (siehe unten).

Vergleichbare Pharmakokinetik

In der Studie C211 soll neben der Sicherheit und Verträglichkeit in erster Linie die Pharmakokinetik von Bedaquilin bei Kindern und Jugendlichen untersucht werden. Ziel in der Kohorte 1 ist es, eine Plasmaexposition von Bedaquilin bei den Zwölf- bis unter 18-Jährigen zu etablieren, die vergleichbar ist mit der Erwachsenenpopulation. Hinsichtlich der Pharmakokinetik wurde zur Zulassung bei der EMA, neben der Studie C211, ein umfassendes pharmakokinetisches Modell eingereicht. Insgesamt kann gezeigt werden, dass bei Jugendlichen ab zwölf Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg, welche die gleiche Dosierung wie die Erwachsenen erhalten, eine vergleichbare Pharmakokinetik erzielt wird. In der Gewichtsgruppe der 30 bis 40 kg schweren Patienten kann allerdings mit der in Kohorte 1 untersuchten Dosierung nicht ausgeschlossen werden, dass es zu einer höheren Exposition von Bedaquilin kommt, was laut EMA ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen wie ein verlängertes QT-Intervall oder Lebertoxizität (erhöhte Werte von Lebertransaminasen im Blut) birgt. Allerdings ist eine Unterdosierung gemäß der Einschätzung der EMA aus klinischer Sicht ein noch unmittelbareres und eindeutig definiertes Risiko, da dies zu einem Therapieversagen und damit zur Bildung weiterer Resistenzen führen kann. Insgesamt kommt die EMA daher zu dem Schluss, dass der Einsatz der Dosierung wie bei Erwachsenen bei jugendlichen Patienten ab einem Alter von zwölf Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg vor dem Hintergrund einer lebensbedrohlichen MDR-TB-Erkrankung akzeptabel ist (39).

Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.3 beschrieben, ist die klinische Wirksamkeit von Bedaquilin von Erwachsenen auf die Jugendlichen ab zwölf Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 30 kg übertragbar. Auch die EMA gibt an, dass basierend auf der systemischen Exposition der Übertragung der Sicherheit und Verträglichkeit uneingeschränkt zugestimmt wird (5). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Bedaquilin in der untersuchten Population weisen gegenüber den Ergebnissen der Erwachsenenstudie weitestgehend dieselbe Effektrichtung auf.

Um die Statthaftigkeit des Evidenztransfers im Rahmen der Nutzenbewertung zu untermauern, sind in dem vorliegenden Dossier insbesondere die erregersstatusbezogenen Endpunkte von Relevanz. Diese wurden sowohl in der Population der Erwachsenen als auch bei den Jugendlichen zu Woche 24 erhoben und vergleichbar operationalisiert, so dass sie eine Aussage hinsichtlich der Effektrichtung erlauben. In der Studie C211 erreichen 75,0 % der MGIT-auswertbaren Patienten eine bestätigte Erregerfreiheit zu Woche 24; die mediane Zeit bis zu bestätigter Erregerfreiheit beträgt 55 Tage. Zu Woche 24 erleidet zudem keiner dieser Patienten einen Rückfall. Diese erregersbezogenen Ergebnisse sind gleichgerichtet zu denen, die in der Erwachsenenpopulation in der RCT C208 zu Woche 24 beobachtet werden konnten. Hier erreichten in der 24-Wochen-Analyse 74,7 % der Patienten im Bedaquilin-Arm eine bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf, die mediane Zeit bis zur Erregerfreiheit betrug 72 Tage. Im gleichen Analysezeitraum konnte ein Rückfall beobachtet werden.

Die Auswertungen zur Mortalität sowie zu den Morbiditätsendpunkte „Abklingen der TB-Symptomatik“ und „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ unterstützen die Ergebnisse der erregersstatusbezogenen Endpunkte. In der Studie C211 sind zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 14. November 2017 keine Todesfälle aufgetreten. Bei 46,7 % der Patienten ist die TB-Symptomatik zu Woche 24 vollständig abgeklungen; bei sieben der verbleibenden acht Patienten sind die Symptome zu Woche 24 teilweise abgeklungen, ein Patient hatte die Studie vor Woche 24 abgebrochen. Nach der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin zuzüglich Sockeltherapie weisen sieben der 15 Patienten ein „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ auf (46,7 %).

Auch das Sicherheitsprofil von Bedaquilin in Kombination mit der Sockeltherapie in der Kohorte der Zwölf- bis unter 18-Jährigen ist in der Gesamtschau vergleichbar zu dem, welches bei den erwachsenen Patienten beobachtet werden konnte. Es treten im Vergleich zu der Erwachsenenpopulation keine neuen sicherheitsrelevanten Warnsignale auf. Kein Patient hat die Behandlung mit Bedaquilin aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Daten zur Lebensqualität werden nicht erhoben.

Fazit

Zusammengenommen kann festgehalten werden, dass eine identische Ursache der Erkrankung, ein vergleichbares Erkrankungsbild, vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Bedaquilin bei erwachsenen und jugendlichen

Patienten mit MDR-TB vorliegen. Auch die EMA bestätigt im Rahmen des Zulassungsverfahrens der Indikationserweiterung für Jugendliche im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen pulmonalen MDR-TB-Erkrankung, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von der Erwachsenenpopulation auf die Jugendlichenpopulation übertragen werden kann (39). Damit sind die formalen Voraussetzungen für einen Evidenztransfer im Rahmen der Nutzenbewertung erfüllt.

Der mit Beschluss vom 04. Juli 2019 festgestellte Zusatznutzen von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie bei der MDR-TB bei erwachsenen Patienten war insbesondere durch statistisch signifikante, beträchtliche Vorteile von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo in dem Morbiditätsendpunkt „Heilung“ zu Woche 120 bestimmt (8). Da die Pharmakokinetik, der Wirkmechanismus und das Krankheitsbild vergleichbar sind und die Ergebnisse der erregerspezifischen Morbiditätsendpunkte sowie der Sicherheit und Verträglichkeit die gleiche Effektrichtung aufweisen, spricht nichts gegen eine Übertragung der Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Bedaquilin in der Erwachsenenpopulation auf die Population der Zwölf- bis unter 18-Jährigen.

Auf Grundlage der Übertragung von Evidenz der Erwachsenenstudie auf die Population der Jugendlichen und unter Berücksichtigung der kaum verfügbaren Therapiealternativen in dieser Patientenpopulation, der besonderen Resistenzsituation, dem Schweregrad und der Seltenheit der Erkrankung und des therapeutischen Ziels der Behandlung wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** von Bedaquilin für Jugendliche im Alter von zwölf Jahren und älter mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg und einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------|
| Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit pulmonaler MDR-TB, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann | nicht quantifizierbar |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Entfällt. Wie in Abschnitt 4.3.2.1 ausgeführt, wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da keine entsprechenden Studien im hier betrachteten Anwendungsgebiet von Bedaquilin identifiziert werden können.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Entsprechend den Vorgaben in den Abschnitten 4.2.3.1, 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 wird sowohl in Studienregistern als auch in bibliografischen Datenbanken systematisch sowie händisch in Studienergebnisdatenbanken sowie der Webseite des G-BA nach randomisierten, kontrollierten Studien gesucht, die zur Bewertung von Bedaquilin im relevanten Anwendungsgebiet herangezogen werden können. Diese systematische Literaturrecherche ergibt keine Treffer, so dass eine weitere Recherche nach pädiatrischen Studien in der Indikation MDR-TB ohne RCT-Filter durchgeführt wird, um die bestverfügbare Evidenz für das Anwendungsgebiet darstellen zu können.

Die Studien C211 und Achar *et al.* sind die einzigen Studien, die den Selektionskriterien für die Nutzenbewertung von Bedaquilin entsprechen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen Research & Development. *Clinical Study Report. Cohort 1 Week 24 Interim 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. 30 July 2018. Addendum to Summary of Clinical Efficacy of 13 September 2018.* 2018.
2. Achar J, Hewison C, Cavalheiro AP, Skrahina A, Cajazeiro J, Nargiza P, et al. *Off-label use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug-resistant tuberculosis.* Emerging Infectious Diseases. 2017;23(10):1711-1713.
3. European Medicines Agency (EMA). *Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. EMA/189724/2018. 7 October 2018.* 2018 [10.10.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA). *Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to address the clinical development of new agents to treat pulmonary disease due to Mycobacterium*

- tuberculosis*. EMA/CHMP/EWP/14377/2008 Rev. 1. 20 July 2017. 2017 [11.11.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/addendum-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-address_en.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA). *Type II group of variations assessment report. 4th Request for Supplementary Information*. EMA/CHMP/551207/2019. 2019.
 6. 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.
 7. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredt T, Seddon JA, et al. *Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis*. *PLoS Medicine*. 2018;15(7):e1002591.
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bedaquilin (Bewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der Geringfügigkeitsgrenze von 1 Mio. Euro) vom 4. Juli 2019* 2019 [11.10.2019]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5852/2019-07-04_AM-RL-XII_Bedaquilin_D-433_TrG.pdf.
 9. Janssen-Cilag International NV. *SIRTURO® 100 mg Tabletten Fachinformation*. Stand: Januar 2020. 2020. <http://www.fachinfo.de>.
 10. SGB V. *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). § 35b Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln*. 1988 [30.09.2019]. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/35b.html.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 19. September 2019, veröffentlicht im Bundesanzeiger BANz AT 13.01.2020 B5, in Kraft getreten am 14. Januar 2020* 2020 [11.02.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2021/VerfO_2019-09-19_iK-2020-01-14.pdf.
 12. IQWiG. *Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017*. 2017 [5.09.2019]. https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
 13. Leclercq E, Leeftang MMG, van Dalen EC, Kremer LCM. *Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed*. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(3):629-634.e622.

14. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-455.
15. Lefebvre C, Manheimer E, J G. *Chapter 6: Searching for studies*. In: Higgins J, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration. 2011. <https://training.cochrane.org/handbook>.
16. SIGN. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network Search filters - Observational studies*. 2018 [11.02.2020]. <https://www.sign.ac.uk/search-filters.html>.
17. Weber E, Groneberg DA, Nienhaus A, Bundschuh M. *Tuberkulose*. Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie. 2016;66(5):321-330.
18. Janssen Research & Development. *Interim Statistical Analysis Plan. 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*. 29 January 2018. 2018.
19. IfSG. *Gesetz zur Modernisierung der epidemiologischen Überwachung übertragbarer Krankheiten*. 2017 [11.02.2020]. https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl117s2615.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl117s2615.pdf%27%5D_1536138126472.
20. BMJV. *Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland. Stand: Zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 28.3.2019*. 2019 [11.02.2020]. <https://www.gesetze-im-internet.de/gg/BJNR000010949.html>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Bedaquilin. Dossierbewertung vom 15. April 2019. Datum des Amendments: 13. Juni 2019* 2019 [11.02.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3031/2019-07-04_Amendment_Bedaquilin_D-433.pdf.
22. 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.
23. European Medicines Agency (EMA). *SIRTURO. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation*. EMA/282621/2019. 2019 [10.12.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/sirturo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.

24. IUATLD Inc, Medical Research Council, Institute of Tropical Medicine Belgium, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Rede TB. *The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409290>; February 5, 2020.
25. Janssen-Cilag International NV. *EU-CTR: A Phase 2, Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Antimycobacterial 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*. 2015-05-28. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003372-23.
26. ISRCTN78372190. *The evaluation of a standardised treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB)*. 2010. <http://isrctn.com/ISRCTN78372190>.
27. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Bedaquilin (Sirturo®) Modul 4 A. Teil der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose*. 2019 [30.09.2019]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2902/2019-01-14_Modul4A_Bedaquilin.pdf.
28. 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. Wirkstoff: Bedaquilin. Datum der Veröffentlichung: 15. April 2019*. 2019 [10.02.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2903/2019-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Bedaquilin-D-433.pdf.
29. Hesselning AC, Kim S, Madhi S, Nachman S, Schaaf HS, Violari A, et al. *High prevalence of drug resistance amongst HIV-exposed and -infected children in a tuberculosis prevention trial*. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2012;16(2):192-195.
30. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov. Pharmacokinetic Study to Evaluate Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for Treatment of Children/ Adolescents Pulmonary MDR-TB*. 2019. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354014>.
31. Janssen Research & Development LLC. *WHO ICTRP: Pharmacokinetic Study to Evaluate Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for Treatment of Children/Adolescents Pulmonary MDR-TB*. 2019 [21.11.2019]. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02354014>.
32. Janssen-Cilag International NV. *EU-CTR: A Phase 2, Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Antimycobacterial 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. 2015 [cited 5.09.2019]. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003372-23/3rd>.
33. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol. 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 Amendment 4. 13 June 2017.* 2017.
 34. Janssen Research & Development. *CRF TMC207-TIDP59-C211 Version 6.0. October 13, 2017.* 2017.
 35. WHO. *WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis, 2016 Update.* Geneva: World Health Organization; 2016 [3.09.2018]. <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>.
 36. WHO. *Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children.* 2nd edition ed. Geneva. 2014.
 37. Robert Koch-Institut (RKI). *Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2018.* 2019 [28.10.2019]. <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2018.pdf>.
 38. CTRI/2018/03/012637. *A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Activity of TMC207 combined with Background Regimen (BR) Medications for the Treatment of Children and Adolescents aged 0 Months to 18 Years with MDR-TB.* 2018. <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22242>.
 39. European Medicines Agency (EMA). *CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. Bedaquiline, Procedure No. EMEA/H/C/002614/II/0033/G* 2019 [19.12.2019].
 40. AM-NutzenV. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV).* 2017 [11.02.2020]. <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 08.12.2010 | |
| Zeitsegment | 1980 to 2010 week 50 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle. ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Meglitinide/ | 848 |
| 2 | Nateglinide/ | 1686 |
| 3 | Repaglinide/ | 2118 |
| 4 | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti. | 1069 |
| 5 | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti. | 32 |
| 6 | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn. | 2854 |
| 7 | or/1-6 | 3467 |
| 8 | Diabetes mellitus/ | 224164 |
| 9 | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ | 91081 |
| 10 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 379777 |
| 11 | or/8-10 | 454517 |
| 12 | (random* or double-blind*).tw. | 650136 |
| 13 | placebo*.mp. | 243550 |
| 14 | or/12-13 | 773621 |
| 15 | and/7,11,14 | 719 |

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2019 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 03.01.2020 | |
| Zeitsegment | Komplette Datenbank bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Kein Suchfilter | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | bedaquilin*.mp. | 71 |
| 2 | (sirturo or tmc207 or tmc 207 or r207910 or r 207910).mp. | 23 |
| 3 | 1 or 2 | 80 |
| 4 | exp Child/ | 53661 |
| 5 | exp Adolescent/ | 101517 |
| 6 | (child or children or childhood or adolescen* or juvenile or boy? or girl? or schoolchild* or teen* or pubert* or preteen* or preadolescenc* or prepubescen* or prepubert* or youth or underage).mp. | 231843 |
| 7 | young.ti.ab. | 33044 |
| 8 | exp Pediatrics/ | 646 |
| 9 | (pediatr* or paediatr*).mp. | 33641 |
| 10 | 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 | 256101 |
| 11 | 3 and 10 | 12 |
| 12 | remove duplicates from 11 | 12 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 03.01.2020 | |
| Zeitsegment | 1946 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (14) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (15) | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | bedaquilin*.mp. | 647 |
| 2 | (sirturo or tmc207 or tmc 207 or r207910 or r 207910).mp. | 133 |
| 3 | 1 or 2 | 688 |
| 4 | exp Child/ | 1871362 |
| 5 | exp Adolescent/ | 1982433 |
| 6 | (child or children or childhood or adolescen* or juvenile or boy? or girl? or schoolchild* or teen* or pubert* or preteen* or preadolescenc* or prepubescen* or prepubert* or youth or underage).mp. | 3507180 |
| 7 | young.ti.ab. | 461268 |
| 8 | exp Pediatrics/ | 56792 |
| 9 | (pediatr* or paediatr*).mp. | 389594 |
| 10 | 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 | 3838000 |
| 11 | 3 and 10 | 44 |
| 12 | randomized controlled trial.pt. | 497981 |
| 13 | controlled clinical trial.pt. | 93501 |
| 14 | randomized.ab. | 465452 |
| 15 | placebo.ab. | 204002 |
| 16 | clinical trials as topic.sh. | 189725 |
| 17 | randomly.ab. | 324489 |
| 18 | trial.ti. | 210584 |
| 19 | 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 | 1260318 |
| 20 | exp animals/ not humans.sh. | 4660155 |
| 21 | 19 not 20 | 1159304 |
| 22 | randomized controlled trial.pt. | 497981 |
| 23 | randomized.mp. | 819493 |
| 24 | placebo*.mp. | 224907 |
| 25 | 22 or 23 or 24 | 892542 |
| 26 | 11 and 21 | 11 |

| | | |
|----|---------------------------|----|
| 27 | 11 and 25 | 10 |
| 28 | 26 or 27 | 12 |
| 29 | remove duplicates from 28 | 12 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Embase 1974 to 2020 January 02 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 03.01.2020 | |
| Zeitsegment | 1974 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (14) | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp bedaquiline/ | 1417 |
| 2 | bedaquilin*.mp. | 1472 |
| 3 | (sirturo or tmc207 or tmc 207 or r207910 or r 207910).mp. | 582 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 1736 |
| 5 | exp Child/ | 2530509 |
| 6 | exp Adolescent/ | 1475237 |
| 7 | (child or children or childhood or adolescen* or juvenile or boy? or girl? or schoolchild* or teen* or pubert* or preteen* or preadolescenc* or prepubescen* or prepubert* or youth or underage).mp. | 3386144 |
| 8 | young.ti,ab. | 585878 |
| 9 | exp Pediatrics/ | 102860 |
| 10 | (pediatr* or paediatr*).mp. | 607773 |
| 11 | 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 | 4293171 |
| 12 | 4 and 11 | 114 |
| 13 | random*.tw. | 1489056 |
| 14 | placebo*.mp. | 445426 |
| 15 | double-blind*.tw. | 205130 |
| 16 | 13 or 14 or 15 | 1740338 |
| 17 | 12 and 16 | 8 |
| 18 | 17 not medline.cr. | 8 |
| 19 | remove duplicates from 18 | 8 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel**

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2019 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 03.01.2020 | |
| Zeitsegment | Komplette Datenbank bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Kein Suchfilter | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | bedaquilin*.mp. | 71 |
| 2 | (sirturo or tmc207 or tmc 207 or r207910 or r 207910).mp. | 23 |
| 3 | 1 or 2 | 80 |
| 4 | exp Child/ | 53661 |
| 5 | exp Adolescent/ | 101517 |
| 6 | (child or children or childhood or adolescen* or juvenile or boy? or girl? or schoolchild* or teen* or pubert* or preteen* or preadolescenc* or prepubescen* or prepubert* or youth or underage).mp. | 231843 |
| 7 | young.ti,ab. | 33044 |
| 8 | exp Pediatrics/ | 646 |
| 9 | (pediatr* or paediatr*).mp. | 33641 |
| 10 | 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 | 256101 |
| 11 | 3 and 10 | 12 |
| 12 | remove duplicates from 11 | 12 |

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

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 03.01.2020 | |
| Zeitsegment | 1946 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Keine | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | bedaquilin*.mp. | 647 |
| 2 | (sirturo or tmc207 or tmc 207 or r207910 or r 207910).mp. | 133 |
| 3 | 1 or 2 | 688 |
| 4 | exp Child/ | 1871362 |
| 5 | exp Adolescent/ | 1982433 |
| 6 | (child or children or childhood or adolescen* or juvenile or boy? or girl? or schoolchild* or teen* or pubert* or preteen* or preadolescenc* or prepubescen* or prepubert* or youth or underage).mp. | 3507180 |
| 7 | young.ti,ab. | 461268 |
| 8 | exp Pediatrics/ | 56792 |
| 9 | (pediatr* or paediatr*).mp. | 389594 |
| 10 | 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 | 3838000 |
| 11 | 3 and 10 | 44 |
| 12 | remove duplicates from 11 | 44 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Embase 1974 to 2020 January 03 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 03.01.2020 | |
| Zeitsegment | 1974 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Keine | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp bedaquiline/ | 1414 |
| 2 | bedaquilin*.mp. | 1470 |
| 3 | (sirturo or tmc207 or tmc 207 or r207910 or r 207910).mp. | 582 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 1754 |
| 5 | exp Child/ | 2530236 |
| 6 | exp Adolescent/ | 1475479 |
| 7 | (child or children or childhood or adolescen* or juvenile or boy? or girl? or schoolchild* or teen* or pubert* or preteen* or preadolescenc* or prepubescen* or prepubert* or youth or underage).mp. | 3386169 |
| 8 | young.ti,ab. | 585701 |
| 9 | exp Pediatrics/ | 102908 |
| 10 | (pediatr* or paediatr*).mp. | 607596 |
| 11 | 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 | 4293366 |
| 12 | 4 and 11 | 113 |
| 13 | 12 not medline.cr | 105 |
| 14 | remove duplicates from 11 | 105 |

Suche nach Untersuchungen mit alternativen Interventionen im Anwendungsgebiet

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2019 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 07.01.2020 | |
| Zeitsegment | Komplette Datenbank bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Kein Suchfilter | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp Tuberculosis, Multidrug-Resistant/ | 123 |
| 2 | (mdr tuberculosis or mdr tb).mp. | 213 |
| 3 | (multidrug resistant tuberculosis or multidrug resistant tb).mp. | 240 |
| 4 | (multi drug resistant tuberculosis or multi drug resistant tb).mp. | 45 |
| 5 | 1 or 2 or 3 or 4 | 363 |
| 6 | exp Child/ | 53661 |
| 7 | exp Adolescent/ | 101517 |
| 8 | (child or children or childhood or adolescen* or juvenile or boy? or girl? or schoolchild* or teen* or pubert* or preteen* or preadolescenc* or prepubescen* or prepubert* or youth or underage).mp. | 231843 |
| 9 | young.ti.ab. | 33044 |
| 10 | exp Pediatrics/ | 646 |
| 11 | (pediatr* or paediatr*).mp. | 33641 |
| 12 | 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 | 256101 |
| 11 | 5 and 12 | 45 |
| 12 | remove duplicates from 11 | 45 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to January 07, 2020 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 9.01.2020 | |
| Zeitsegment | 1946 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (14) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (15) Suchfilter des Scottish Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN) für „Observational Studies“ (16) | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp Tuberculosis, Multidrug-Resistant/ | 7939 |
| 2 | (mdr tuberculosis or mdr tb).mp. | 4008 |
| 3 | (multidrug resistant tuberculosis or multidrug resistant tb).mp. | 4103 |
| 4 | (multi drug resistant tuberculosis or multi drug resistant tb).mp. | 735 |
| 5 | 1 or 2 or 3 or 4 | 10392 |
| 6 | exp Child/ | 1872268 |
| 7 | exp Adolescent/ | 1983534 |
| 8 | (child or children or childhood or adolescen* or juvenile or boy? or girl? or schoolchild* or teen* or pubert* or preteen* or preadolescen* or prepubescen* or prepubert* or youth or underage).mp. | 3509996 |
| 9 | young.ti.ab. | 461842 |
| 10 | exp Pediatrics/ | 56821 |
| 11 | (pediatr* or paediatr*).mp. | 390231 |
| 12 | 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 | 3841284 |
| 13 | 5 and 12 | 2101 |
| 14 | randomized controlled trial.pt. | 498308 |
| 15 | controlled clinical trial.pt. | 93510 |
| 16 | randomized.ab. | 466241 |
| 17 | placebo.ab. | 204244 |
| 18 | clinical trials as topic.sh. | 189772 |
| 19 | randomly.ab. | 325015 |
| 20 | trial.ti. | 211026 |
| 21 | 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 | 1261871 |
| 22 | exp animals/ not humans.sh. | 4661978 |

| | | |
|----|---|---------|
| 23 | 21 not 22 | 1160726 |
| 24 | randomized controlled trial.pt. | 498308 |
| 25 | randomized.mp. | 820583 |
| 26 | placebo*.mp. | 225162 |
| 27 | 24 or 25 or 26 | 893703 |
| 28 | 13 and 23 | 81 |
| 29 | 13 and 27 | 49 |
| 30 | 28 or 29 | 86 |
| 31 | exp Meta-Analysis/ | 109560 |
| 32 | (metaanaly* or meta analy* or metanaly*).mp. | 193683 |
| 33 | exp clinical trial/ or exp observational study/ | 919037 |
| 34 | exp case-control studies/ or exp cohort studies/ or exp controlled before-after studies/ or exp historically controlled study/ | 2155532 |
| 35 | ((clinical or controlled or control or cohort or follow up or observational or longitudinal or retrospective or prospective) adj2 (study or studies or analys*)).mp. | 2757645 |
| 36 | exp Follow-Up Studies/ | 631379 |
| 37 | ipd.ti.ab. | 3425 |
| 38 | (individual patient adj (data or characteristic*)).mp. | 3475 |
| 39 | patient level data.mp. | 1593 |
| 40 | 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 | 3469224 |
| 41 | 13 and 40 | 831 |
| 42 | 30 or 41 | 876 |
| 43 | remove duplicates from 42 | 872 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Embase 1974 to 2020 January 08 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 09.01.2020 | |
| Zeitsegment | 1974 bis Datum der Suche | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (14) Suchfilter des Scottish Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN) für „Observational Studies“ (16) | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp Tuberculosis, Multidrug-Resistant/ | 7248 |
| 2 | (mdr tuberculosis or mdr tb).mp. | 5542 |
| 3 | (multidrug resistant tuberculosis or multidrug resistant tb).mp. | 9220 |
| 4 | (multi drug resistant tuberculosis or multi drug resistant tb).mp. | 1139 |
| 5 | 1 or 2 or 3 or 4 | 10958 |
| 6 | exp Child/ | 2531700 |
| 7 | exp Adolescent/ | 1475935 |
| 8 | (child or children or childhood or adolescen* or juvenile or boy? or girl? or schoolchild* or teen* or pubert* or preteen* or preadolescenc* or prepubescen* or prepubert* or youth or underage).mp. | 3387824 |
| 9 | young.ti,ab. | 586126 |
| 10 | exp Pediatrics/ | 102974 |
| 11 | (pediatr* or paediatr*).mp. | 608077 |
| 12 | 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 | 4295582 |
| 13 | 5 and 12 | 1902 |
| 14 | (random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp. | 1742996 |
| 15 | 13 and 14 | 73 |
| 16 | exp Meta-Analysis/ | 179028 |
| 17 | (metaanaly* or meta analy* or metanaly*).mp. | 286054 |
| 18 | exp clinical study/ | 9499602 |
| 19 | exp case control study/ | 168435 |
| 20 | (case control adj (study or studies)).mp. | 207936 |
| 21 | exp cohort analysis/ | 539534 |
| 22 | (Cohort adj (study or studies)).mp. | 288325 |
| 23 | (follow up adj (study or studies)).tw. | 61834 |
| 24 | (observational adj (study or studies)).tw. | 157850 |

| | | |
|----|--|----------|
| 25 | (observational adj (study or studies)).tw. | 157850 |
| 26 | (cross sectional adj (study or studies)).tw. | 204775 |
| 27 | exp follow up/ | 1488628 |
| 28 | ipd.ti,ab. | 5458 |
| 29 | (individual patient adj (data or characteristic*)).mp. | 5519 |
| 30 | patient level data.mp. | 3249 |
| 31 | 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 | 10365695 |
| 32 | 13 and 31 | 1394 |
| 33 | 15 or 32 | 1412 |
| 34 | 33 not medline.cr. | 1253 |
| 35 | remove duplicates from 34 | 1246 |

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 08.12.2010 |
| Eingabeoberfläche | |
| Suchstrategie | (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] |
| Treffer | 23 |

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|--|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 03.12.2019 |
| Suchstrategie in Advanced Search | bedaquiline OR sirturo OR TMC207 OR "TMC 207" OR R207910 OR "R 207910" [Other terms] |
| Einschränkung | Keine Einschränkungen |
| Treffer | 48 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register (EU-CTR) |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 16.12.2019 |
| Suchstrategie | bedaquiline OR sirturo OR TMC207 OR TMC-207 OR (TMC 207) OR R207910 OR R-207910 OR (R 207910) |
| Einschränkung | Keine Einschränkungen |
| Treffer | 8 |

| | |
|--------------------------------------|---|
| Studienregister | WHO ICTRP Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 13.12.2019 |
| Suchstrategie in Basic Search | bedaquiline OR sirturo OR TMC207 OR TMC 207 OR R207910 OR R 207910 |
| Einschränkung | Keine Einschränkungen |
| Treffer | 68 records for 57 trials |

| | |
|--------------------------|---|
| Studienregister | EMA Clinical Data Search Portal |
| Internetadresse | https://clinicaldata.ema.europa.eu |
| Datum der Suche | 10.02.2020 |
| Eingabeoberfläche | Advanced Search |
| Suchstrategie | bedaquiline [Search Term] sirturo [Search Term] TMC207 [Search Term] |
| Treffer | 0 |

| | |
|--------------------------|---|
| Studienregister | AMIS |
| Internetadresse | https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html |
| Datum der Suche | 10.02.2020 |
| Eingabeoberfläche | Recherche für Fachkreise |
| Suchstrategie | bedaquiline? ODER sirturo ODER TMC207 [Textfelder] |
| Treffer | 0 |

| | |
|--------------------------|---|
| Studienregister | Internetseite des G-BA |
| Internetadresse | https://www.g-ba.de/sys/suche/ |
| Datum der Suche | 10.02.2020 |
| Eingabeoberfläche | Standardsuche |
| Suchstrategie | bedaquilin [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] Sirturo [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] TMC207 [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] |
| Treffer | 3 (Nutzenbewertungsverfahren) |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wird nach der Indikation MDR-TB ohne Einschränkung auf eine vorgegebene Intervention gesucht.

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 17.12.2019 |
| Suchstrategie | mdr tb OR Multi-Drug Resistant Tuberculosis OR Multidrug-Resistant TB OR MDR Tuberculosis OR Multi-Drug Resistant tb OR Multidrug-Resistant Tuberculosis |
| Einschränkung | Keine Einschränkungen |
| Treffer | 134 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register (EU-CTR) |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 17.12.2019 |
| Suchstrategie | mdr tb OR Multi-Drug Resistant Tuberculosis OR Multidrug-Resistant TB OR MDR Tuberculosis OR Multi-Drug Resistant tb OR Multidrug-Resistant Tuberculosis |
| Einschränkung | Keine Einschränkungen |
| Treffer | 14 |

| | |
|--------------------------------------|--|
| Studienregister | WHO ICTRP Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 17.12.2019 |
| Suchstrategie in Basic Search | mdr tb OR mdr-tb OR Multi-Drug Resistant Tuberculosis OR Multidrug-Resistant TB OR MDR Tuberculosis OR Multi-Drug Resistant tb OR Multidrug-Resistant Tuberculosis |
| Einschränkung | Keine Einschränkungen |
| Treffer | 136 records for 118 trials |

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben) | Ausschlussgrund |
|------------|---|------------------------|
| 1 | Belard S, Heuvelings CC, Janssen S, Grobusch MP. Bedaquiline for the treatment of drug-resistant tuberculosis. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2015;13(5):535-553. | Publikationstyp |

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**a) Suche nach Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

| Nr. | Ausgeschlossene Dokumente (bibliographische Angaben) | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| 1 | Ausina V, Rodrigo C. <i>Treatment outcomes of adolescents with drug-resistant tuberculosis in resource-constrained settings</i> . Archives of Pediatric Infectious Diseases. 2015;3(4):e30512. | Publikationstyp |
| 2 | Belard S, Heuvelings CC, Janssen S, Grobusch MP. <i>Bedaquiline for the treatment of drug-resistant tuberculosis</i> . Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2015;13(5):535-553. | Publikationstyp |
| 3 | Borrego Izquierdo Y, Lopez Briz E, Marquez Saavedra E. <i>Bedaquiline in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis GENESIS-SEFH drug evaluation report</i> . Farmacia hospitalaria: organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria. 2015;39(1):1-5. | Population |
| 4 | Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R. <i>Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis</i> . European respiratory journal. 2019;53(1):1801154. | Intervention |
| 5 | Hamzaoui A, Yaalaoui S, Cherif FT, Saidi LS, Berraies A. <i>Childhood tuberculosis: A concern of the modern world</i> . European Respiratory Review. 2014;23(133):278-291. | Publikationstyp |
| 6 | Kumar P, Goyal JP, Sankar J, Dhanlakshmi K, Khurana AK, Dhingra B, et al. <i>Correspondence</i> . Indian Pediatrics. 2019;56(8):691-698. | Publikationstyp |
| 7 | McKenna L, Lessem E, Maturu L. <i>Improving outcomes for adolescents with drug-resistant tuberculosis</i> . Archives of Pediatric Infectious Diseases. 2015;3(3):e29988. | Publikationstyp |
| 6 | Palmer AL. <i>Advances in Pediatric Tuberculosis</i> . Journal of Pediatric Infectious Diseases. 2018;13(2):89-90. | Population |
| 9 | Pontali E, D'Ambrosio L, Centis R, Sotgiu G, Migliori GB. <i>Multidrug-resistant tuberculosis and beyond: An updated analysis of the current evidence on bedaquiline</i> . European respiratory journal. 2017;49(3):1700146. | Publikationstyp |
| 10 | Pontali E, Visca D, Centis R, D'Ambrosio L, Spanevello A, Migliori GB. <i>Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: Advances in diagnosis and management</i> . Current opinion in pulmonary medicine. 2018;24(3):244-252. | Publikationstyp |
| 11 | Seddon JA, Schaaf HS, Marais BJ, McKenna L, Garcia-Prats AJ, Hesselning AC, et al. <i>Time to act on injectable-free regimens for children with multidrug-resistant tuberculosis</i> . The Lancet Respiratory Medicine. 2018;6(9):662-664. | Publikationstyp |
| 12 | Skrahin A. <i>7th Union Europe conference on lung health, 22-24 June 2016, Bratislava (Slovakia): A delegate report</i> . Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2016;6(4):338-341. | Publikationstyp |
| 13 | Skrahina A, Klimuk D, Babchenok I, Solodovnikova V, Skrahin A, Hurevich H. <i>New and repurposed TB drugs use in children and adolescents with M/XDR-TB</i> . European respiratory journal. 2017;50(Supplement 61). | Publikationstyp |
| 14 | Sotgiu G, Pontali E, Centis R, D'Ambrosio L, Migliori GB. <i>New anti-tuberculosis drugs for special populations: A difficult-to-address issue</i> . European respiratory journal. 2016;48(3):957-958. | Publikationstyp |
| 15 | Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. <i>Compassionate use of new drugs in children and adolescents with</i> | Publikationstyp |

| | | |
|----|---|-----------------|
| | <i>multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: Early experiences and challenges</i> . European respiratory journal. 2016;48(3):938-943. | |
| 16 | Udwadia ZF, Ganatra S, Mullerpattan JB. <i>Compassionate use of bedaquiline in highly drug-resistant tuberculosis patients in Mumbai, India</i> . The european respiratory journal. 2017;49(3). | Population |
| 17 | Udwadia ZF, Ganatra SR, Mullerpattan JB. <i>Denying access to bedaquiline in India costs lives</i> . The Lancet Infectious diseases. 2017;17(8):802-803. | Publikationstyp |

b) Suche nach Untersuchungen mit alternativen Interventionen im Anwendungsgebiet

| Nr. | Ausgeschlossene Dokumente (bibliographische Angaben) | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| 1 | Abildaev T, Bekembaeva G, Kastykpaeva L. The comparative analysis of treatment effectiveness in children and adolescents with MDR TB with anti-TB drugs of the first and second lines. <i>European respiratory journal</i> . 2012;40(SUPPL. 56). | Publikationstyp |
| 2 | Achar J, Berry C, Herboczek K, Parpieva N, Tillyashaykhov MN, Tigay ZN, et al. <i>Multidrug-resistant tuberculosis in child successfully treated with 9-month drug regimen</i> . <i>Emerging Infectious Diseases</i> . 2015;21(11):2105-2106. | Studiendauer |
| 3 | Aketi L, Kashongwe Z, Kinsiona C, Fueza SB, Kokolomami J, Bolie G, et al. <i>Childhood tuberculosis in a sub-saharan tertiary facility: Epidemiology and factors associated with treatment outcome</i> . <i>Plos one</i> . 2016;11(4):e0153914. | Population |
| 4 | Alba JM, Catala PB, Sibü NO. <i>Tuberculosis by multiresistant Mycobacterium africanum. Pediatric clinical case</i> . <i>Archivos Argentinos de Pediatría</i> . 2018;116(3):e463-e467. | Population |
| 5 | Ausina V, Rodrigo C. <i>Treatment outcomes of adolescents with drug-resistant tuberculosis in resource-constrained settings</i> . <i>Archives of Pediatric Infectious Diseases</i> . 2015;3(4):e30512. | Publikationstyp |
| 6 | Awad N, Jasani N, Kanje A, Birjdar A, Kasargood V, Devraj M. <i>Retrospective study of profile of patients of MDR and XDR TB attending the tertiary care hospital in mumbai under nonprogrammatic condition</i> . <i>Chest</i> . 2012;142(4 SUPPL. 1) | Publikationstyp |
| 7 | Baghaei P, Tabarsi P, Dorriz D, Marjani M, Shamaei M, Pooramiri MV, et al. <i>Adverse effects of multidrug-resistant tuberculosis treatment with a standardized regimen: A report from Iran</i> . <i>American Journal of Therapeutics</i> . 2011;18(2):e29-e34. | Population |
| 8 | Barkane L, Kuksa L, Kirvelaite G, Lauska Z, Leimane V. <i>Use of delamanid for M/XDR-TB treatment under programmatic conditions in Latvia</i> . <i>European respiratory journal</i> . 2016;48(Supplement 60) | Publikationstyp |
| 9 | Belard S, Remppis J, Bootsma S, Janssen S, Kombila DU, Beyeme JO, et al. <i>Tuberculosis treatment outcome and drug resistance in lambarene, Gabon: A prospective cohort study</i> . <i>American Journal of Tropical Medicine and Hygiene</i> . 2016;95(2):472-480. | Population |
| 10 | Belard S, Remppis J, Kombila DU, Janssen S, Frank M, Alabi AS, et al. <i>Tuberculosis in lambarene, gabon: First epidemiological and microbiological data</i> . <i>American Journal of Tropical Medicine and Hygiene</i> . 2013;89(5 SUPPL. 1):416. | Population |
| 11 | Bhatnager A, Kumari S, Poduvattil P, Abraham J, Bharti A. <i>Outcome of standardized treatment of MDR-TB among young females at drug resistance TB (DR-TB) Center, Patiala, India</i> . <i>Chest</i> . 2017;152(4 Supplement 1):A195. | Publikationstyp |
| 12 | Bhatt G, Vyas S, Trivedi K. <i>An epidemiological study of Multi Drug Resistant Tuberculosis cases registered under revised national tuberculosis control programme of Ahmedabad City</i> . <i>Indian journal of tuberculosis</i> . 2012;59(1):18-27. | Population |

| | | |
|----|--|-----------------|
| 13 | Blusse van Oud-Alblas HJ, van Vliet ME, Kimpen JLL, de Villiers GS, Schaaf HS, Donald PR. <i>Human immunodeficiency virus infection in children hospitalised with tuberculosis</i> . Annals of Tropical Paediatrics. 2002;22(2):115-123. | Population |
| 14 | Bollela VR, Puga FG, Moya MJ, Andrea M, Oliveira MdLV. <i>A DECADE TREND OF MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN SAO PAULO STATE, BRAZIL</i> . Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo. 2016;58:77. | Population |
| 15 | Chang AL, Hicks R, Padayatchi N, Sunkari B, Wolf A, Shah S, et al. <i>Delay to diagnosis and delay to treatment in south african children with MDR-TB and HIV</i> . Chest. 2013;144(4 MEETING ABSTRACT). | Publikationstyp |
| 16 | Chauny JV, Lorrrot M, Prot-Labarthe S, De Lauzanne A, Doit C, Gereral T, et al. <i>Treatment of tuberculosis with levofloxacin or moxifloxacin: Report of 6 pediatric cases</i> . Pediatric infectious disease journal. 2012;31(12):1309-1311. | Studiendauer? |
| 17 | Chaves Torres NM, Quijano Rodriguez JJ, Porras Andrade PS, Arriaga MB, Netto EM. <i>Factors predictive of the success of tuberculosis treatment: A systematic review with meta-analysis</i> . Plos one. 2019;14(12):e0226507 | Publikationstyp |
| 18 | Chiang SS, Sheremeta Y, Padilla RS, Jenkins HE, Horsburgh CR, Petrenko V, et al. <i>Pediatric multidrug-resistant tuberculosis in Kyiv City, Ukraine</i> . Journal of Epidemiology and Global Health. 2019;9(1):56-61. | Studiendauer |
| 19 | Chiang SS, Starke JR, Miller AC, Cruz AT, Del Castillo H, Valdivia WJ, et al. <i>Baseline Predictors of Treatment Outcomes in Children with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study</i> . Clinical infectious diseases. 2016;63(8):1063-1071 | Studiendauer |
| 20 | Cojocariu V, Arbore AS, Arbore RS. <i>Childhood tuberculosis in Iasi County, Romania: 10 years review</i> . European respiratory journal. 2012;40(SUPPL. 56) | Publikationstyp |
| 21 | Donnan EJ, Coulter C, Simpson G, Clark J, Nourse C. <i>Paediatric tuberculosis in Queensland, Australia: overrepresentation of cross-border and Indigenous children</i> . The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2017;21(3):263-269 | Population |
| 22 | Drobac PC, Mukherjee JS, Joseph JK, Mitnick C, Furin JJ, Del Castillo H, et al. <i>Community-based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis</i> . Pediatrics. 2006;117(6):2022-2029. | Population |
| 23 | Drobac PC, Shin SS, Huamani P, Atwood S, Furin J, Franke MF, et al. <i>Risk factors for in-hospital mortality among children with tuberculosis: The 25-year experience in Peru</i> . Pediatrics. 2012;130(2):e373-e379. | Population |
| 24 | El Hamdouni M, Bourkadi JE, Benamor J, Hassar M, Cherrah Y, Ahid S. <i>Treatment outcomes of drug resistant tuberculosis patients in Morocco: Multi-centric prospective study</i> . BMC Infectious Diseases. 2019;19(1):316. | Population |
| 25 | Esposito S, Bosis S, Tadolini M, Bianchini S, Migliori GB, Principi N. <i>Efficacy, safety, and tolerability of a 24-month treatment regimen including delamanid in a child with extensively drug-resistant tuberculosis: A case report and review of the literature</i> . Medicine (United States). 2016;95(46):e5347. | Studientyp |

| | | |
|----|---|-----------------|
| 26 | Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. <i>Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis</i> . The Lancet Infectious Diseases. 2012;12(6):449-456. | Population |
| 27 | Fairlie L, Beylis NC, Reubenson G, Moore DP, Madhi SA. <i>High prevalence of childhood multi-drug resistant tuberculosis in Johannesburg, South Africa: A cross sectional study</i> . BMC Infectious Diseases. 2011;11:28. | Population |
| 28 | Feja K, McNelley E, Tran CS, Burzynski J, Saiman L. <i>Management of pediatric multidrug-resistant tuberculosis and latent tuberculosis infections in New York City from 1995 to 2003</i> . Pediatric infectious disease journal. 2008;27(10):907-912 | Population |
| 29 | Gayoso R, Dalcolmo M, Braga JU, Barreira D. <i>Predictors of mortality in multidrug-resistant tuberculosis patients from Brazilian reference centers, 2005 to 2012</i> . Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2018;22(4):305-310. | Population |
| 30 | Gegia M, Jenkins HE, Kalandadze I, Furin J. <i>Outcomes of children treated for tuberculosis with second-line medications in Georgia, 2009-2011</i> . International journal of tuberculosis and lung disease. 2013;17(5):624-629. | Population |
| 31 | Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R. <i>Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis</i> . European respiratory journal. 2019;53(1):1801154. | Publikationstyp |
| 32 | Hall EW, Morris SB, Moore BK, Erasmus L, Odendaal R, Menzies H, et al. <i>Treatment Outcomes of Children with HIV Infection and Drug-Resistant TB in Three Provinces in South Africa, 2005-2008</i> . Pediatric infectious disease journal. 2017. | Publikationstyp |
| 33 | Haraus EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA, et al. <i>Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis</i> . Plos medicine. 2018;15(7):e1002591 | Publikationstyp |
| 34 | Haraus EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, Schaaf HS, Hesselning AC, Achar J, et al. <i>New and repurposed drugs for pediatric multidrug-resistant tuberculosis practice-based recommendations</i> . American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195(10):1300-1310 | Publikationstyp |
| 35 | Harouna SH, Ortuno-Gutierrez N, Souleymane MB, Kizito W, Morou S, Boukary I, et al. <i>Short-course treatment outcomes and adverse events in adults and children-adolescents with MDR-TB in Niger</i> . International journal of tuberculosis and lung disease. 2019;23(5):625-630. | Studiendauer |
| 36 | Helbling P, Altpeter E, Egger JM, Zellweger JP. <i>Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in Switzerland</i> . Swiss Medical Weekly. 2014;144:w14053. | Population |
| 37 | Hesselning AC, Kim S, Madhi S, Nachman S, Schaaf HS, Violari A, et al. <i>High prevalence of drug resistance amongst HIV-exposed and -infected children in a tuberculosis prevention trial</i> . International journal of tuberculosis and lung disease. 2012;16(2):192-195. | Endpunkte |
| 38 | Heysell S, Thomas TA, Moodley P, Mhlongo P, Solwa Z, Bamber S, et al. <i>Improving tuberculosis diagnosis in pediatric patients from rural</i> | Intervention |

| | | |
|----|--|-----------------|
| | <i>south africa by intensifying specimen collection. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;183(1 MeetingAbstracts)</i> | |
| 39 | Hicks RM, Padayatchi N, Shah NS, Wolf A, Sunkari VB, O'Donnell MR. <i>Adverse events in South African children treated for multidrug-resistant tuberculosis and HIV infection. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;187(MeetingAbstracts)</i> | Publikationstyp |
| 40 | Hicks RM, Padayatchi N, Shah NS, Wolf A, Werner L, Sunkari VB, et al. <i>Malnutrition associated with unfavorable outcome and death among South African MDR-TB and HIV co-infected children. International journal of tuberculosis and lung disease. 2014;18(9):1074-1079</i> | Population |
| 41 | Hughes J, Isaakidis P, Andries A, Mansoor H, Cox V, Meintjes G, et al. <i>Linezolid for multidrug-resistant tuberculosis in HIV-infected and -uninfected patients. The european respiratory journal. 2015;46(1):271-274</i> | Publikationstyp |
| 42 | Hutchison DCS, Drobniewski FA, Milburn HJ. <i>Management of multiple drug-resistant tuberculosis. Respiratory medicine. 2003;97(1):65-70</i> | Endpunkte |
| 43 | Ibrahim E, Baess AI, Al Messery MA. <i>Pattern of prevalence, risk factors and treatment outcomes among Egyptian patients with multidrug resistant tuberculosis. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2017;66(3):405-411.</i> | Population |
| 44 | Ige OM, Oladokun RE. <i>Time to sputum culture conversion and treatment outcome among the first cohort of multidrug resistant tuberculosis patients in a high burden country. Indian journal of tuberculosis. 2018;65(4):322-328.</i> | Population |
| 45 | Indumathi CK, Sethuraman A, Jain S, Krishnamurthy S. <i>Revised Antituberculosis Drug Doses and Hepatotoxicity in HIV Negative Children. Indian Journal of Pediatrics. 2019;86(3):229-232.</i> | Population |
| 46 | Isaakidis P, Casas EC, Das M, Tseretopoulou X, Ntzani EE, Ford N. <i>Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2015;19(8):969-978.</i> | Population |
| 47 | Isaakidis P, Das M, Saranchuk P. <i>Outcomes in adolescents undergoing treatment for drug-resistant tuberculosis in Mumbai. Archives of Pediatric Infectious Diseases. 2015;3(3):e30400</i> | Endpunkte |
| 48 | Isaakidis P, Paryani R, Khan S, Mansoor H, Manglani M, Valiyakath A, et al. <i>Poor Outcomes in a Cohort of HIV-Infected Adolescents Undergoing Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis in Mumbai, India. Plos one. 2013;8(7):e68869.</i> | Population |
| 49 | Javaid A, Khan MA. <i>Community based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis in Khyber Pakhtunkhwa Peshawar, Paksitan. European respiratory journal. 2018;52(Supplement 62)</i> | Publikationstyp |
| 50 | Jeyakumar D. <i>A case of primary drug resistant tuberculosis. Medical Journal of Malaysia. 2000;55(1):129-131.</i> | Population |
| 51 | Karagoz T, Yazicioglu Mocin O, Pazarli P, Senol T, Yetis Duman D, Duman G, et al. <i>The treatment results of patients with multidrug resistant tuberculosis and factors affecting treatment outcome. Tuberkuloz ve Toraks. 2009;57(4):383-392.</i> | Population |

| | | |
|----|---|-----------------|
| 52 | Karande S, Kelkar A, Jagiasi A, Kulkarni M. <i>Acquired multidrug-resistant tuberculosis in an immunocompetent adolescent</i> . Pediatric infectious disease journal. 2002;21(6):577-578. | Endpunkte |
| 53 | Kawatsu L, Uchimura K, Izumi K, Ohkado A, Yoshiyama T. <i>Treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis in Japan - the first cross-sectional study of Japan tuberculosis surveillance data</i> . BMC Infectious Diseases. 2018;18(1):44 | Population |
| 54 | Kjöllerström P, Brito MJ, Gouveia C, Ferreira G, Varandas L. <i>Linezolid in the treatment of multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in paediatric patients: Experience of a paediatric infectious diseases unit</i> . Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2011;43(6-7):556-559 | Endpunkte |
| 55 | Kodmon C, van den Boom M, Zucs P, van der Werf MJ. <i>Childhood multidrug-resistant tuberculosis in the European union and European economic area: An analysis of tuberculosis surveillance data from 2007 to 2015</i> . Eurosurveillance. 2017;22(47):17-00103 | Population |
| 56 | Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trebucq A. <i>High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon</i> . International journal of tuberculosis and lung disease. 2015;19(5):517-524. | Population |
| 57 | Kuksa L, Barkane L, Hittel N, Gupta R. <i>Final treatment outcomes of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Latvia receiving delamanid-containing regimens</i> . European respiratory journal. 2017;50(5):1701105. | Studiendauer |
| 58 | Laghari M, Sulaiman SAS, Khan AH, Memon N. <i>Epidemiology of tuberculosis and treatment outcomes among children in Pakistan: A 5 year retrospective study</i> . PeerJ. 2018;2018(7):e5253 | Population |
| 59 | Landge AA, Singhal T, Siyaram D, Bhatia P, Dayal D, Bhalla AK, et al. <i>Research Letters</i> . Indian Pediatrics. 2018;55(1):71-73 | Population |
| 60 | Lapphra K, Sutthipong C, Foongladda S, Vanprapar N, Phongsamart W, Wittawatmongkol O, et al. <i>Drug-resistant tuberculosis in children in Thailand</i> . International journal of tuberculosis and lung disease. 2013;17(10):1279-1284. | Population |
| 61 | Lin YS, Huang YC, Chang LY, Lin TY, Wong KS. <i>Clinical characteristics of tuberculosis in children in the north of Taiwan</i> . Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2005;38(1):41-46. | Population |
| 62 | Lolekha R, Anuwatnonthakate A, Nateniyom S, Sumnapun S, Yamada N, Wattanaamornkiat W, et al. <i>Childhood TB epidemiology and treatment outcomes in Thailand: A TB active surveillance network, 2004 to 2006</i> . BMC Infectious Diseases. 2008;8:94. | Population |
| 63 | Loveday M, Sunkari B, Marais BJ, Master I, Brust JCM. <i>Dilemma of managing asymptomatic children referred with culture-confirmed drug-resistant tuberculosis</i> . Archives of Disease in Childhood. 2016;101(7):608-613 | Population |
| 64 | Marks SM, Hirsch-Moverman Y, Seaworth B, Salcedo K, Graviss EA, Armstrong L, et al. <i>Outcomes and costs of out-patient MDR-TB care in the USA</i> . International journal of tuberculosis and lung disease. 2017;21(4):477-478. | Publikationstyp |
| 65 | Mignone F, Codecasa LR, Scolfaro C, Raffaldi I, Lancella L, Ferrarese M, et al. <i>The spread of drug-resistant tuberculosis in children: An</i> | Studiendauer |

| | | |
|----|--|-----------------|
| | <i>Italian case series.</i> Epidemiology and Infection. 2014;142(10):2049-2056. | |
| 66 | Mohapatra PR, Khurana AK, Janmeja AK. <i>MDR-TB in children: Need for clear guidelines.</i> International journal of tuberculosis and lung disease. 2009;13(12):1578-1579 | Population |
| 67 | Moore BK, Anyalechi E, Van Der Walt M, Smith S, Erasmus L, Lancaster J, et al. <i>Epidemiology of drug-resistant tuberculosis among children and adolescents in South Africa, 2005-2010.</i> International journal of tuberculosis and lung disease. 2015;19(6):663-669. | Population |
| 68 | Mugabo P, Adewumi A, Theron D, Burger A, Van Zyl L. <i>Do HIV-infection and antiretroviral therapy influence multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes?</i> Acta Clinica Belgica. 2013;68(6):456. | Population |
| 69 | Mukherjee A, Khandelwal D, Singla M, Lodha R, Kabra SK. <i>Outcomes of Category II anti-tuberculosis treatment in Indian children.</i> International journal of tuberculosis and lung disease. 2015;19(10):1153-1157. | Studiendauer |
| 70 | Mukherjee JS, Joseph JK, Rich ML, Shin SS, Furin JJ, Seung KJ, et al. <i>Clinical and programmatic considerations in the treatment of MDR-TB in children: A series of 16 patients from Lima, Peru.</i> International journal of tuberculosis and lung disease. 2003;7(7):637-644. | Endpunkte |
| 71 | Murgoci G, Murgoci R, Marica C, Tanasescu M, Nini G, Stavri H, et al. <i>Multidrug-resistant TB in children with HIV infection in Romania.</i> European respiratory journal. 2011;38(SUPPL. 55) | Population |
| 72 | Nair D, Velayutham B, Kannan T, Tripathy JP, Harries AD, Natrajan M, et al. <i>Predictors of unfavourable treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis in India.</i> Public Health Action. 2017;7(1):32-38 | Population |
| 73 | Nataprawira HM, Indriyani SAK, Olivianto E, Sudarwati S. <i>Paediatric tropical medicine three cases of multidrug-resistant tuberculosis in children in hasan sadikin hospital bandung indonesia: How we find the cases?</i> European Journal of Pediatrics. 2017;176(11):1543-1544. | Publikationstyp |
| 74 | Noeske J, Nguenke PN. <i>Impact of resistance to anti-tuberculosis drugs on treatment outcome using World Health Organization standard regimens.</i> Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2002;96(4):429-433. | Population |
| 75 | Osman M, Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Simon Schaaf H, Moore BK, Hicks RM, et al. <i>Treatment outcomes in global systematic review and patient meta-analysis of children with extensively drug-resistant tuberculosis.</i> Emerging Infectious Diseases. 2019;25(3):441-450. | Publikationstyp |
| 76 | Pinon M, Scolfaro C, Bignamini E, Cordola G, Esposito I, Milano R, et al. <i>Two pediatric cases of multidrug-resistant tuberculosis treated with linezolid and moxifloxacin.</i> Pediatrics. 2010;126(5):e1253-e1256. | Population |
| 77 | Poduvattil P, Kumari S, Mohan V, Ramaraj M, Deshwar S, Singh N, et al. <i>To determine the outcome of standardized treatment of multidrug-resistant TB among pediatric age group at drug-resistance tuberculosis centre (DR-TB centre) in Patiala, India.</i> Chest. 2016;150(4 Supplement 1):203A | Publikationstyp |
| 78 | Pontali E, D'Ambrosio L, Centis R, Sotgiu G, Migliori GB. <i>Multidrug-resistant tuberculosis and beyond: An updated analysis of the current</i> | Publikationstyp |

| | | |
|----|--|-----------------|
| | <i>evidence on bedaquiline</i> . European respiratory journal. 2017;49(3):1700146 | |
| 79 | Prado TND, Rajan JV, Miranda AE, Dias EDS, Cosme LB, Possuelo LG, et al. <i>Clinical and epidemiological characteristics associated with unfavorable tuberculosis treatment outcomes in TB-HIV co-infected patients in Brazil: a hierarchical polytomous analysis</i> . Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2017;21(2):162-170 | Population |
| 80 | Prasad PL, Wilson CG, Harjai MM, Chand K. <i>Multidrug - Resistant tuberculosis (MDRTB) in children</i> . Medical Journal Armed Forces India. 2001;57(2):151-153 | Population |
| 81 | Rao P, Chawla K, Shenoy VP, Mukhopadhyay C, Brahmavar V, Kamath A, et al. <i>Study of drug resistance in pulmonary tuberculosis cases in south coastal Karnataka</i> . Journal of Epidemiology and Global Health. 2015;5(3):275-281 | Population |
| 82 | Rodrigues M, Brito M, Villar M, Correia P. <i>Treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in adolescent patients</i> . Pediatric infectious disease journal. 2014;33(6):657-659. | Studiendauer |
| 83 | Rose PC, Hallbauer UM, Seddon JA, Hesselting AC, Schaaf HS. <i>Linezolid-containing regimens for the treatment of drug-resistant tuberculosis in South African children</i> . International journal of tuberculosis and lung disease. 2012;16(12):1588-1593. | Studiendauer |
| 84 | Sagwa EL, Ruswa N, Mavhunga F, Rennie T, Leufkens HG, Mantel-Teeuwisse AK. <i>Adverse events and patients' perceived health-related quality of life at the end of multidrug-resistant tuberculosis treatment in Namibia</i> . Patient Preference and Adherence. 2016;10:2369-2377. | Population |
| 85 | Salmon K, Groenen G, Blumental S, Lebrun F, Schelstraete P, Van Steijn S, et al. <i>Pediatric multidrug-resistant tuberculosis in Belgium: A nationwide retrospective cohort study</i> . European respiratory journal. 2017;50(Supplement 61) | Publikationstyp |
| 86 | Salmon K, Groenen G, Blumental S, Lebrun F, Schelstraete P, Van Steijn S, et al. <i>Pediatric multidrug-resistant tuberculosis in Belgium: A nationwide retrospective cohort study</i> . European respiratory journal. 2017;50(Supplement 61). | Publikationstyp |
| 87 | Satti H, McLaughlin MM, Omotayo DB, Keshavjee S, Becerra MC, Mukherjee JS, et al. <i>Outcomes of comprehensive care for children empirically treated for multidrug-resistant tuberculosis in a setting of high HIV prevalence</i> . Plos one. 2012;7(5):e37114 | Studiendauer |
| 88 | Schaaf HS. <i>The challenges of treating MDR-TB in children</i> . Topics in antiviral medicine. 2017;25(1 Supplement 1):22s | Publikationstyp |
| 89 | Schaaf HS, Shean K, Donald PR. <i>Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: Diagnostic delay, clinical features, and outcome</i> . Archives of Disease in Childhood. 2003;88(12):1106-1111. | Population |
| 90 | Schutze GE, Jacobs RF. <i>Treatment of tuberculous infection and disease</i> . Pediatric annals. 1993;22(10):631-639. | Publikationstyp |
| 91 | Seddon JA, Donald PR, Vlok GJ, Schaaf HS. <i>Multidrug-resistant tuberculosis of the spine in children-characteristics from a high burden setting</i> . Journal of Tropical Pediatrics. 2012;58(5):341-347 | Population |
| 92 | Seddon JA, Hesselting AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. <i>High treatment success in children treated for multidrug-resistant</i> | Population |

| | | |
|-----|---|---------------------|
| | <i>tuberculosis: An observational cohort study.</i> Thorax. 2014;69(5):471-477 | |
| 93 | Shah I, Dey A, Shetty NS. <i>Linezolid in children with drug resistant tuberculosis.</i> Infectious Diseases. 2018;50(11-12):868-870. | Population |
| 94 | Shah I, Goyal A, Shetty NS. <i>Adverse effects of aminoglycosides in children with drug resistant tuberculosis.</i> Infectious diseases (London, England). 2019;51(3):230-233. | Publikationstyp |
| 95 | Shah I, Gurnani S. <i>Pericardial effusion as a paradoxical reaction on treatment with second-line antituberculous agents.</i> Infectious Diseases. 2017;49(4):318-31 | Publikationstyp |
| 96 | Shah I, Rahangdale A. <i>Partial extensively drug resistance (XDR) tuberculosis in children.</i> Indian Pediatrics. 2011;48(12):977-979. | Population |
| 97 | Shah MA, Shah I. <i>Increasing Prevalence of Pediatric Drug-resistant Tuberculosis in Mumbai, India, and Its Outcome.</i> The Pediatric infectious disease journal. 2018;37(12):1261-1263. | Population |
| 98 | Sharma V, Bhagat S, Verma B, Singh R, Singh S. <i>Audiological evaluation of patients taking Kanamycin for multidrug resistant tuberculosis.</i> Iranian Journal of Otorhinolaryngology. 2016;28(3):203-208. | Population |
| 99 | Shibeshi W, Sheth AN, Admasu A, Berha AB, Negash Z, Yimer G. <i>Nephrotoxicity and ototoxic symptoms of injectable second-line anti-Tubercular drugs among patients treated for MDR-TB in Ethiopia: A retrospective cohort study.</i> BMC Pharmacology and Toxicology. 2019;20(1):31. | Population |
| 100 | Slimani H, Bricha M, Sqalli FE, Hammi S, Bourkadi JE. <i>Multidrug-resistant tuberculosis in children: About two cases.</i> Pan African Medical Journal. 2016;23:126. | Publikationssprache |
| 101 | Smirnova PA, Turkova A, Nikishova EI, Seddon JA, Chappell E, Zolotaya OA, et al. <i>Multidrug-resistant tuberculosis in children in northwest Russia: An observational cohort study.</i> European respiratory journal. 2016;48(5):1496-1499. | Population |
| 102 | Smith SE, Pratt R, Trieu L, Barry PM, Thai DT, Ahuja SD, et al. <i>Epidemiology of Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis in the United States, 1993-2014.</i> Clinical infectious diseases. 2017;65(9):1437-1443. | Population |
| 103 | Soeters M, de Vries AM, Kimpen JLL, Donald PR, Schaaf HS. <i>Clinical features and outcome in children admitted to a TB hospital in the Western Cape - The influence of HIV infection and drug resistance.</i> South African Medical Journal. 2005;95(8):602-606. | Population |
| 104 | Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar J-WC, Anger HA, Caminero JA, et al. <i>Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis.</i> The european respiratory journal. 2012;40(6):1430-1442. | Population |
| 105 | Sterlikov S, Testov V, Aksenova V. <i>Treatment outcomes of new TB cases among children in Russia.</i> European respiratory journal. 2015;46(SUPPL. 59). | Publikationstyp |
| 106 | Suryawanshi SL, Shewade HD, Nagaraja SB, Nair SA, Parmar M. <i>Unfavourable outcomes among patients with MDR-TB on the standard</i> | Population |

| | | |
|-----|--|---------------------|
| | 24-month regimen in Maharashtra, India. Public Health Action. 2017;7(2):116-122. | |
| 107 | Swaminathan A, Du Cros P, Seddon JA, Quinnell S, Bobokhojaev OI, Dusmatova Z, et al. <i>Treating children for drug-resistant tuberculosis in Tajikistan with Group 5 medications</i> . International journal of tuberculosis and lung disease. 2016;20(4):474-478. | Population |
| 108 | Swathi KMP, Desai U, Joshi JM. <i>Clinical profile of drug resistant tuberculosis in Pediatric Population, India</i> . European respiratory journal. 2017;50(Supplement 61). | Publikationstyp |
| 109 | Tahaoglu K, Torun T, Sevim T, Atac G, Kir A, Karasulu L, et al. <i>The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey</i> . New England journal of medicine. 2001;345(3):170-174. | Population |
| 110 | Thee S, Garcia-Prats AJ, McIlleron HM, Wiesner L, Castel S, Norman J, et al. <i>Pharmacokinetics of ofloxacin and levofloxacin for prevention and treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children</i> . Antimicrobial agents and chemotherapy. 2014;58(5):2948-2951. | Publikationssprache |
| 111 | Thu MK, Kumar AMV, Soe KT, Saw S, Thein S, Mynit Z, et al. <i>High treatment success rate among multidrug-resistant tuberculosis patients in Myanmar, 2012-2014: A retrospective cohort study</i> . Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2017;111(9):410-417. | Population |
| 112 | Torres J, Sardon V, Soto MG, Anicama R, Arroyo-Hernandez CH, Escate CVM. <i>Cluster of Multidrug-resistant tuberculosis cases in a school of the district of Ica, Peru</i> . Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. 2011;28(3):497-502. | Publikationssprache |
| 113 | Villarreal J, Alarcon V, Alarcon-Arrascue E, Moore DAJ, Haldal E, Mendoza-Ticona A. <i>Tuberculosis in children treated with second-line drugs under programmatic conditions in Lima, Peru</i> . International journal of tuberculosis and lung disease. 2018;22(11):1307-1313. | Studiendauer |
| 114 | Williams B, Ramroop S, Shah P, Anderson L, Das S, Riddell A, et al. <i>Multidrug-resistant tuberculosis in UK children: Presentation, management and outcome</i> . European respiratory journal. 2013;41(6):1456-1458. | Studiendauer |
| 115 | Wu X, Pang Y, Song Y, Dong W, Zhang T, Wen S, et al. <i>Implications of a school outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in Northern China</i> . Epidemiology and Infection. 2018;146(5):584-588. | Endpunkte |
| 116 | Zellweger JP. <i>Outcome of multidrug-resistant tuberculosis in Switzerland</i> . Respiration. 2013;85(6):550-551. | Publikationstyp |

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien, die in mehr als einem Studienregister identifiziert wurden, werden einmal aufgeführt.

Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums in der Referenz:

ClinicalTrials.gov: Last Update Posted

EU Clinical Trials Register: Date on which this record was first entered in the EudraCT database

WHO International Clinical Trials Registry: Last refreshed on

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---------------------------|----------------|---|-----------------|
| <i>ClinicalTrials.gov</i> | | | |
| 001 | NCT00042289 | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) United States and Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health Human and Development. October 22, 2019. ClinicalTrials.gov:Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289 | Population |
| 002 | NCT00449644 | Janssen Infectious Diseases BVBA. April 29, 2014. ClinicalTrials.gov: TMC207-TiDP13-C208: Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Participants With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449644 | Population |
| 003 | NCT00523926 | Tibotec BVBA. August 15, 2012. ClinicalTrials.gov:TMC207-C202: Study to Evaluate Bactericidal Activity of Multiple Oral Doses of TMC207 in Subjects With Sputum-Smear Positive Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00523926 | Population |
| 004 | NCT00828529 | Tibotec BVBA.August 15, 2012. ClinicalTrials.gov:TMC207-TiDP13-C110: Interaction Study With Lopinavir/Ritonavir in Healthy Volunteer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828529 | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| 005 | NCT00910806 | Tibotec BVBA. April 2, 2014. ClinicalTrials.gov: TMC207-TiDP13-C117: Interaction Study in Human Immunodeficiency Virus-type 1 (HIV-1) Infected Patients With Nevirapine (NVP) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910806 | Population |
| 006 | NCT00910871 | Janssen Infectious Diseases BVBA. April 24, 2015. ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smear-positive Pulmonary MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910871 | Population |
| 007 | NCT00946842 | Tibotec BVBA. March 19, 2013. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Relative Oral Bioavailability of Single Dose Administration of TMC207, Under Fed and Fasted Conditions in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946842 | Population |
| 008 | NCT00992069 | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). April 4, 2013. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, and Effect of TMC207 and Efavirenz in Healthy Volunteers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992069 | Population |
| 009 | NCT01012284 | Tibotec BVBA. December 20, 2012. ClinicalTrials.gov: A Study of TMC207 in Patients With Moderately Impaired Hepatic Function https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012284 | Population |
| 010 | NCT01215110 | Global Alliance for TB Drug Development. April 26, 2017. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Early Bactericidal Activity in Pulmonary Tuberculosis (TMC207-CL001) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215110 | Population |
| 011 | NCT01215851 | Global Alliance for TB Drug Development. February 28, 2017. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Early Bactericidal Activity in Pulmonary Tuberculosis With (J-M-Pa-Z) (NC-001) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215851 | Population |
| 012 | NCT01291563 | Tibotec BVBA. November 6, 2012. ClinicalTrials.gov: TMC207/TBC1003 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Effect of Single-dose TMC207 on the QT/QTc Interval Under Fed Conditions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01291563 | Population |
| 013 | NCT01341184 | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). April 21, 2017. ClinicalTrials.gov: TMC207 +/- Rifabutin/Rifampin https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341184 | Population |
| 014 | NCT01464762 | Janssen Infectious Diseases BVBA. November 27, 2017. ClinicalTrials.gov: Early Access of TMC207 in Patients With Extensively Drug Resistant or Pre-XDR Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464762 | Population |
| 015 | NCT01600963 | Janssen Infectious Diseases BVBA. December 2, 2015. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC207 in Patients With Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01600963 | |
| 016 | NCT01691534 | Global Alliance for TB Drug Development. December 13, 2016. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Early Bactericidal Activity in Pulmonary Tuberculosis With Clofazimine (C)-TMC207 (J)-PA-824 (Pa)-Pyrazinamide (Z) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691534 | Population |
| 017 | NCT01803373 | Janssen Infectious Diseases BVBA. March 18, 2014. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Relative Bioavailability of TMC207 Following Single-Dose Administrations of Two Pediatric Formulations in Healthy Adult Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01803373 | Population |
| 018 | NCT02193776 | Global Alliance for TB Drug Development. July 26, 2019. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in Adult Subjects With Drug-Sensitive or Multi Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193776 | Population |
| 019 | NCT02216331 | Global Alliance for TB Drug Development. September 6, 2019. ClinicalTrials.gov: PK Interaction Between Rifapentine or Rifampicin and a Single Dose of TMC207 in Healthy Subjects (TMC207-CL002) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216331 | Population |
| 020 | NCT02274389 | Janssen Research and Development LLC. June 26, 2019. ClinicalTrials.gov: A Prospective Patient Registry of Patients Exposed to Bedaquiline https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274389 | Population |
| 021 | NCT02333799 | Global Alliance for TB Drug Development. April 22, 2019. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333799 | Intervention |
| 022 | NCT02365623 | Janssen Pharmaceutical K.K. November 1, 2019. ClinicalTrials.gov: An Exploratory Study of TMC207 in Japanese Participants With Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365623 | Population |
| 023 | NCT02409290 | IUATLD Inc, Medical Research Council, Institute of Tropical Medicine Belgium, London School of Hygiene and Tropical Medicine and Rede TB. March 12, 2019. ClinicalTrials.gov: The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409290 | Studienstatus |
| 024 | NCT02454205 | University of Cape Town, University of Limpopo, Walter Sisulu University, University of Stellenbosch and University of Cape Town Lung Institute U. o. C. T. L. Institute. August 19, 2019. ClinicalTrials.gov: An Open-label RCT to Evaluate a New Treatment Regimen for Patients With Multi-drug Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454205 | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|--|-----------------|
| 025 | NCT02583048 | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).February 1, 2019. ClinicalTrials.gov:Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048 | Population |
| 026 | NCT02589782 | Medecins Sans Frontieres Netherlands, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Global Alliance for TB Drug Development, University College, London, Drugs for Neglected Diseases, Swiss Tropical & Public Health Institute, eResearch Technology, Inc., Ministry of Health, Republic of Uzbekistan, World Health Organization, Ministry of Health, Belarus, TB & HIV Investigative Network (THINK), Liverpool School of Tropical Medicine, Clinical HIV Reserach Unit, Wits Health Consortium, Rutgers, The State University of Jersey, USA, University of California, San Francisco (UCSF), USA. .July 29, 2019. ClinicalTrials.gov: Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimen(s) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589782 | Studienstatus |
| 027 | NCT02754765 | Médecins Sans Frontières France, Partners in Health, Harvard Medical School, Epicentre, Institute of Tropical Medicine Belgium, Ministry of Health Kyrgyzstan, Ministry of Health Kazakhstan, Ministry of Health Lesotho, National Center for Tuberculosis and Lung Disease, Tbilisi, Georgiam Socios En Salud, Peru, Interactive Research and Development. August 27, 2019. ClinicalTrials.gov: Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754765 | Studienstatus |
| 028 | NCT02906007 | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).March 14, 2019. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Bedaquiline in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children, and Adolescents With Multidrug-Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906007 | Studienstatus |
| 029 | NCT03032367 | International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group, US National Institute of Allergy and Infectious Diseases US National Institute of Child Health and Human Development National Institute of Mental Health (NIMH). July 28, 2017. ClinicalTrials.gov: TASK-002: Bioequivalence of Bedaquiline 400mg Administered in Crushed Form Compared to Tablet Form in Healthy Male and Female Adults Under Fed Conditions (BDQ Crush Study) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032367 | Population |
| 030 | NCT03086486 | Global Alliance for TB Drug Development. September 26, 2019. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Various Doses and Treatment Durations of Linezolid Plus Bedaquiline and Pretomanid in Participants With Pulmonary TB, XDR-TB, Pre- XDR-TB or Non-responsive/Intolerant MDR-TB (ZeNix) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086486 | Intervention |
| 031 | NCT03237182 | Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa. July 25, 2019. ClinicalTrials.gov: The Individualized M(X) Drug-resistant TB Treatment Strategy Study | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|--|-----------------|
| | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237182 | |
| 032 | NCT03259269 | Partners in Health, Médecins Sans Frontières France, I. Research, Development, Harvard Medical School and Epicentre. March 25, 2019. ClinicalTrials.gov: Expand New Drugs for TB endTB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259269 | Intervention |
| 033 | NCT03338621 | Global Alliance for TB Drug Development. November 8, 2019. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of BPamZ in Drug-Sensitive (DS-TB) Adult Patients and Drug-Resistant (DR-TB) Adult Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338621 | Population |
| 034 | NCT03384641 | Janssen Research and Development LLC. November 27, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bedaquiline (TMC207) in Participants With Multibacillary Leprosy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384641 | Population |
| 035 | NCT03474198 | University College London, National University Hospital Singapore and Singapore Clinical Research Institute. April 19, 2019. ClinicalTrials.gov: Two-month Regimens Using Novel Combinations to Augment Treatment Effectiveness for Drug-sensitive Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474198 | Population |
| 036 | NCT03625739 | Beijing Children's Hospital, Shandong University, Robert Debré Hospital and Rennes University Hospital. August 15, 2018. ClinicalTrials.gov: Population Pharmacokinetics of Anti-tuberculosis Drugs in Children With Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625739 | Population |
| 037 | NCT03800550 | Janssen Research and Development LLC. August 27, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Drug-Drug Interaction Between Bedaquiline and Clarithromycin in Healthy Adult Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800550 | Population |
| 038 | NCT03827811 | University of Cape Town, Partners in Health, Harvard Medical School and Medicines Sans Frontieres. September 30, 2019. ClinicalTrials.gov: Pharmacometrics to Advance Novel Regimens for Drug-resistant Tuberculosis-PandrTB Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827811 | Studienstatus |
| 039 | NCT03828201 | Boston University, United States Department of Defense, N. Pharmaceuticals, Pfizer, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.. May 8, 2019. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Tolerability of Bedaquiline, Delamanid, Levofloxacin, Linezolid, and Clofazimine for Treatment of Patients With MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828201 | Intervention |
| 040 | NCT03830671 | Beijing Chest Hospital. May 27, 2019. ClinicalTrials.gov: The Effect of 18-month Regimen Containing 6 Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830671 | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| 041 | NCT03896685 | Médecins Sans Frontières France, Partners in Health, Harvard Medical School, Epicentre, Institute of Tropical Medicine Belgium, Socios En Salud Peru, Interactive Research and Development. August 28, 2019. ClinicalTrials.gov: Evaluating Newly Approved Drugs in Combination Regimens for Multidrug-Resistant TB With Fluoroquinolone Resistance (endTB-Q) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896685 | Intervention |
| 042 | NCT03942354 | Medecins Sans Frontieres Netherlands, University of Sussex, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Doris Goodwin Hospitals Kwazulu Natal South Africa, Don McKenzie Hospitals Kwazulu Natal South Africa, Republican Scientific and Practical Centre for Pulmonology and Tuberculosis hospital, Republican specialised scientific-practical medical centre Tashkent and Republican TB Hospital No. 2 Nukus. August 30, 2019. ClinicalTrials.gov: Patient-reported Experiences and Quality of Life Outcomes in the TB-PRACTECAL Clinical Trial https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942354 | Population |
| 043 | NCT03959566 | Michael Hoelscher, European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP), Sequella, Inc., Radboud University University of California, San Francisco, German Federal Ministry of Education and Research. October 17, 2019. ClinicalTrials.gov: PanACEA Sutezolid Dose-finding and Combination Evaluation https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959566 | Population |
| 044 | NCT04032730 | Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa and Columbia University. July 25, 2019. ClinicalTrials.gov: Promoting Engagement in the Drug Resistant TB-HIV Care Continuum in South Africa PRAXIS Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04032730 | Population |
| 045 | NCT04062201 | Wits Health Consortium Ltd, Regents of the University of California, University of Cape Town and Perinatal HIV Research Unit of the University of the Witwatersrand. August 29, 2019. ClinicalTrials.gov: Building Evidence for Advancing New Treatment for Rifampicin Resistant Tuberculosis (RR-TB) Comparing a Short Course of Treatment (Containing Bedaquiline, Delamanid and Linezolid) With the Current South African Standard of Care https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062201 | Studienstatus |
| 046 | NCT04081077 | Medecins Sans Frontieres Netherlands, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Global Alliance for TB Drug Development, University College London, Drugs for Neglected Diseases, S. T. and, Public Health Institute, eResearch Technology Inc., Ministry of Health Republic of Uzbekistan, World Health Organization, Ministry of Health Belarus, TB and HIV Investigative Network, Liverpool School of Tropical Medicine, Clinical HIV Research Unit Wits Health Consortium, Hackensack Meridian Health, University of California San Francisco USA, London School of Hygiene and Tropical Medicine Clinical Research Department, University College London Institute for Global Health, University of Liverpool, M. R. Research and Practical Centre for Pulmonology Tuberculosis. September 10, 2019. ClinicalTrials.gov: PRACTECAL-PKPD Sub Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04081077 | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|--|---------------------|--|-----------------|
| 047 | NCT04087759 | Janssen Research and Development LLC. November 6, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Bedaquiline 100 Milligram (mg) Tablets Administered as Different Test Formulations Compared to the Commercial Tablet Formulation (F001) in Healthy Adult Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04087759 | Population |
| <i>EU-CTR</i> | | | |
| 048 | 2004-002202-30 | Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 2004-10-18. EU-CTR: An open label study to evaluate the effects on Mycobacterium tuberculosis, safety, tolerability and pharmacokinetics of single doses of R207910, in treatment naive patients with mycobacterium tuberculosis infection. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002202-30 | Population |
| 049 | 2004-005142-12 | Tibotec Pharmaceuticals Limited. 2015-05-28. EU-CTR: An open-label study to evaluate the extended early bactericidal activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple doses (m.d.) of TMC207 oral solution (os) and isoniazid (JH), m.d. of TMC207 os and pyrazinamide (JZ), m.d. of TMC207 os and rifampin (JR) or m. oral d. of TMC207 os and isoniazid and pyrazinamide (JHZ), compared to the 3 principle drugs of standard anti-tuberculosis treatment (HRZ) in treatment-naïve subjects with sputum-smear positive pulmonary tuberculosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005142-12 | Population |
| <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)</i> | | | |
| 050 | CTRI/2012/03/002513 | Johnson and Johnson Ltd. 5 November 2019. WHO ICTRP: A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3123 | Population |
| 051 | CTRI/2017/09/009693 | The international Union Against Tuberculosis and lung diseases. 5 November 2019. WHO ICTRP: The evaluation of a standard treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with MDR-TB Version 6.2 dated feb 2015 – STREAM http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=20131 | Population |
| 052 | CTRI/2017/12/010751 | NIH DAIDS. 5 November 2019. WHO ICTRP: P1108 A Phase I/II, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Bedaquiline (BDQ) in Combination with Optimized Individualized Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Therapy in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children and Adolescents with MDR-TB Disease - IMPAACT 1108 http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21455 | Studienstatus |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------------|---|-----------------|
| 053 | CTRI/2019/01/017310 | ICMR National Institute for Research in Tuberculosis. 5 November 2019. WHO ICTRP: Evaluation of the Efficacy and Safety of a Combination regimen of Bedaquiline, Delamanid, Linezolid and Clofazimine in Adults with Pre-extensive (Pre-XDR) and Extensively Drug-resistant Pulmonary Tuberculosis (XDR-TB): Prospective Cohort Study - BEAT study http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=28676 | Population |
| 054 | ISRCTN78372190 | International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD, Inc.) (USA). 1 April 2019. WHO ICTRP: The evaluation of a standardised treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB): a multi-centre international parallel group randomised controlled trial http://isrctn.com/ISRCTN78372190 | Population |
| 055 | NTR7045 | University Medical Center Groningen. 10 December 2019. WHO ICTRP: Pharmacokinetics in type 2 diabetes mellitus patients using bedaquiline for tuberculosis; A single dose, open-label, prospective pilot study https://trialregister.nl/trial/6867 | Population |
| 056 | PACTR201908619497716 | Wits Health Consortium. 5 November 2019. WHO ICTRP: An Open Label, Randomized Controlled Trial to Establish the Efficacy and Safety of a Study Strategy Consisting of 6 Months of Bedaquiline (BDQ), Delamanid (DLM), and Linezolid (LNZ), With Levofloxacin (LVX) and Clofazimine (CFZ) Compared to the Current South African Standard of Care (Control Strategy) for 9 Months for the Treatment of Rifampicin Resistant Tuberculosis (RR-TB) https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=8291 | Studienstatus |
| 057 | PER-010-08 | Tibotec BVBA. 4 November 2019. WHO ICTRP: A Phase II, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Trial to Evaluate the Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Subjects With Newly Diagnosed Sputum Smear-positive Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB). https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=010-08 | Population |
| 058 | PER-016-16 | Institutos Nacionales de Salud (NIH, siglas en ingles) de los Estados Unidos de America. 4 November 2019. WHO ICTRP: A TRIAL OF THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS OF BEDAQUILINE AND DELAMANID, ALONE AND IN COMBINATION, AMONG PARTICIPANTS TAKING MULTIDRUG TREATMENT FOR DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=016-16 | Population |
| 059 | PER-038-16 | MEDICOS SIN FRONTERAS FRANCIA. 4 November 2019. WHO ICTRP: Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB) https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=038-16 | Intervention |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|--------------------------|------------------|---|-----------------|
| 060 | PER-128-09 | Janssen Infectious Diseases - Diagnostics BVBA. 4 November 2019. WHO ICTRP: A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=128-09 | Population |
| <i>Webseite des G-BA</i> | | | |
| 061 | 2019-01-15-D-433 | G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bedaquilin (Überschreitung der 1 Mio. €Umsatzgrenze) Janssen-Cilag GmbH 2019 Beginn des Verfahrens: 15.01.2019 Beschlussfassung: 04.07.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/433/ | Population |
| 062 | 2017-04-01-D-277 | G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutegravir (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 6 bis < 12 Jahre) ViiV Healthcare GmbH 2017 Beginn des Verfahrens: 01.04.2017 Beschlussfassung: 21.09.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/281/ | Population |
| 063 | 2014-06-01-D-113 | G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Simeprevir (Chronische Hepatitis C) Janssen-Cilag GmbH 2014 Beginn des Verfahrens: 01.09.2014 Beschlussfassung: 20.11.2014 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/118/ | Population |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach dem Anwendungsgebiet MDR-TB ohne Einschränkung auf eine Intervention**

Studien, die in mehr als einem Studienregister identifiziert wurden, werden einmal aufgeführt.

Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums in der Referenz:

ClinicalTrials.gov: Last Update Posted

EU Clinical Trials Register: Date on which this record was first entered in the EudraCT database

WHO International Clinical Trials Registry: Last refreshed on

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---------------------------|----------------|--|-----------------|
| <i>ClinicalTrials.gov</i> | | | |
| 001 | NCT00000796 | National Institute of Allergy Infectious Diseases. April 3, 2012. ClinicalTrials.gov: A Prospective Study of Multidrug Resistance and a Pilot Study of the Safety of and Clinical and Microbiologic Response to Levofloxacin in Combination With Other Antimycobacterial Drugs for Treatment of Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis (MDRTB) in HIV-Infected Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000796 | Population |
| 002 | NCT00001407 | National Institute of Allergy Infectious Diseases and National Institutes of Health Clinical Center. March 4, 2008. ClinicalTrials.gov: Interferon Gamma for Drug Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001407 | Studienstatus |
| 003 | NCT00082173 | Johns Hopkins University. May 22, 2013. ClinicalTrials.gov: Moxifloxacin As Part of a Multi-Drug Regimen For Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082173 | Population |
| 004 | NCT00164463 | Centers for Disease Control and Prevention. June 8, 2011, ClinicalTrials.gov: TBTC Study 27/28 PK: Moxifloxacin Pharmacokinetics During TB Treatment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00164463 | Population |
| 005 | NCT00216385 | Institut de Recherche pour le Developpement. September 22, 2005. ClinicalTrials.gov: A Controlled Trial of a 4-Month Quinolone-Containing Regimen for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216385 | Population |
| 006 | NCT00341601 | National Institutes of Health Clinical Center (CC) (National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)). April 5, 2018. ClinicalTrials.gov: Multi-Drug Resistant Tuberculosis in Korea https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00341601 | Population |
| 007 | NCT00727844 | National Institutes of Health Clinical Center (CC) (National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). July 10, 2013. ClinicalTrials.gov: Metronidazole for Pulmonary Tuberculosis (South Korea) | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|--|-----------------|
| | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00425113 | |
| 008 | NCT00449644 | Janssen Infectious Diseases BVBA. April 29, 2014. ClinicalTrials.gov: TMC207-TiDP13-C208: Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Participants With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449644 | Population |
| 009 | NCT00495339 | Sanofi. March 4, 2009. ClinicalTrials.gov: MDR TB, Levofloxacin, Multi-Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495339 | Population |
| 010 | NCT00513396 | GSVM Medical College. August 8, 2007. ClinicalTrials.gov: High-Dose Isoniazid Adjuvant Therapy for Multidrug Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513396 | Population |
| 011 | NCT00654316 | University of Oxford. April 7, 2008. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety and Immunogenicity of Bacille Calmette Guerin (BCG) Vaccine https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00654316 | Population |
| 012 | NCT00664313 | Center for Disease Control and Prevention. October 2, 2012. ClinicalTrials.gov: TBTC Study 30: Safety and Tolerability of Low Dose Linezolid in MDR TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00664313 | Population |
| 013 | NCT00676754 | Harvard University Faculty of Medicine. March 29, 2013. ClinicalTrials.gov: Epidemiology of MDR-TB in Peru https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676754 | Population |
| 014 | NCT00685360 | Otsuka Pharmaceutical Development Commercialization. August 27, 2015. ClinicalTrials.gov: A Placebo-controlled, Phase 2 Trial to Evaluate OPC 67683 in Patients With Pulmonary Sputum Culture-positive, Multidrug-resistant Tuberculosis (TB) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685360 | Population |
| 015 | NCT00691392 | Center for Disease Control and Prevention. August 17, 2012. ClinicalTrials.gov: Linezolid Pharmacokinetics (PK) in Multi-Drug Resistant (MDR)/Extensively-Drug Resistant (XDR) Tuberculosis (TB) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691392 | Population |
| 016 | NCT00727844 | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). March 14, 2016. ClinicalTrials.gov: Linezolid to Treat Extensively-Drug Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00727844 | Population |
| 017 | NCT00728507 | Johns Hopkins University. April 20, 2017. ClinicalTrials.gov: Rifapentine Plus Moxifloxacin for Treatment of Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728507 | Population |
| 018 | NCT00816426 | National Institutes of Health Clinical Center (CC) (National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)). December 9, 2019. ClinicalTrials.gov: Measurement of Anti-TB Drugs in Lung Tissue From Patients Having Surgery to Treat Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816426 | Population |
| 019 | NCT00850915 | KNCV Tuberculosis Foundation. May 20, 2013. ClinicalTrials.gov: Feasibility and Effectiveness of Community Based Isoniazid Preventive Therapy in Kenya https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00850915 | Population |
| 020 | NCT00866190 | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). November 7, 2011. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation Study of SQ109 in Healthy Adult Volunteers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866190 | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|--|-----------------|
| 021 | NCT00910871 | Janssen Infectious Diseases BVBA. April 24, 2015. ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smear-positive Pulmonary MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910871 | Population |
| 022 | NCT01002170 | Taipei Medical University WanFang Hospital. November 3, 2010. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of Patients Who Undergo Cycloserine, a 2nd-line Antituberculosis Medicament https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01002170 | Endpunkte |
| 023 | NCT01055145 | Seoul National University Hospital. November 27, 2012. ClinicalTrials.gov: Comparison of the Effect Between Levofloxacin and Moxifloxacin Among MDR-TB Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055145 | Population |
| 024 | NCT01061593 | Galyna Kutsyna and Ekomed LLC. May 20, 2015. ClinicalTrials.gov: Adjunct Immunotherapy With Immunoxel in Patients With TB and TB/HIV https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01061593 | Population |
| 025 | NCT01071603 | National Institutes of Health Clinical Center (CC) (National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)). April 5, 2018. ClinicalTrials.gov: Tuberculosis in China https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071603 | Population |
| 026 | NCT01130311 | Aga Khan University. June 28, 2011. ClinicalTrials.gov: Replacement of Vitamin D in Patients With Active Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130311 | Population |
| 027 | NCT01131351 | Otsuka Pharmaceutical Development Commercialization. July 2, 2012. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetics (PK) in Multidrug-Resistant (MDR) Refractive Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131351 | Population |
| 028 | NCT01201941 | Sonya Sunhi Shin and Brigham Women's Hospital. October 25, 2017. ClinicalTrials.gov: Operational Assessment of Laboratory Information System for MDR-TB in Lima, Peru https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201941 | Intervention |
| 029 | NCT01212003 | National Institutes of Health Clinical Center (CC) (National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)). November 26, 2019. ClinicalTrials.gov: Training Protocol on the Natural History of Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212003 | Intervention |
| 030 | NCT01222338 | Lisichansk Regional Tuberculosis Dispensary. August 3, 2012. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Oral Immunomodulator in Tuberculosis (TB) and TB/HIV Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01222338 | Population |
| 031 | NCT01381757 | National Institutes of Health Clinical Center (CC) (National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)). April 5, 2018. ClinicalTrials.gov: Utility of MODS for Diagnosis of MDR-TB and Second-Line Antituberculous Drug Susceptibility Testing in Mali https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381757 | Intervention |
| 032 | NCT01424670 | Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization. May 15, 2019. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Participants With Multidrug-resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01424670 | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| 033 | NCT01464762 | Janssen Infectious Diseases BVBA. November 27, 2017. ClinicalTrials.gov: Early Access of TMC207 in Patients With Extensively Drug Resistant or Pre-XDR Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464762 | Population |
| 034 | NCT01498419 | Global Alliance for TB Drug Development. June 28, 2018. ClinicalTrials.gov: Evaluation of 8 Weeks of Treatment With the Combination of Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in Patients With Drug Sensitive and Multi Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis (TB) (NC-002) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498419 | Population |
| 035 | NCT01503099 | Lovisenberg Diakonale Hospital. January 2, 2012. ClinicalTrials.gov: Intestinal Tuberculosis Diagnostics and the Differentiation From Crohn's Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01503099 | Population |
| 036 | NCT01521364 | University Medical Center Groningen. July 1, 2013. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study Between Linezolid and Clarithromycin in Tuberculosis Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521364 | Population |
| 037 | NCT01600963 | Janssen Infectious Diseases BVBA. December 2, 2015. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC207 in Patients With Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01600963 | Population |
| 038 | NCT01618422 | Chinese University of Hong Kong. December 7, 2015. ClinicalTrials.gov: Directly Observed Therapy Short Course-Plus Versus DOTS for Retreatment of Relapsed Pulmonary Tuberculosis in Guangzhou https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618422 | Population |
| 039 | NCT01730664 | University Medical Center Groningen. August 25, 2017. ClinicalTrials.gov: PK/PD of Ertapenem In Patients With TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730664 | Population |
| 040 | NCT01751568 | National Institutes of Health Clinical Center (CC) (National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)). December 13, 2019. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Safety, Tolerance, and Pharmacokinetics of a Raltegravir-Containing Antiretroviral Therapy (ART) Regimen in Infants and Children Infected With HIV and TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751568 | Population |
| 041 | NCT01832987 | University Medical Center Groningen. September 16, 2014. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Parameters of Co-trimoxazole https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01832987 | Population |
| 042 | NCT01856634 | Otsuka Pharmaceutical Development and Co. Inc. January 30, 2018. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic and Safety Trial to Determine the Appropriate Dose for Pediatric Patients With Multidrug Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856634 | Studienstatus |
| 043 | NCT01859923 | Otsuka Pharmaceuticla Development and Commercialization. January 3, 2020. ClinicalTrials.gov: A 6-Month Safety, Efficacy, and PK Trial of Delamanid in Pediatric Patients With Multidrug Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859923 | Studienstatus |
| 044 | NCT01918397 | Boston University. March 20, 2019. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Levofloxacin for the Treatment of MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01918397 | Population |
| 045 | NCT01977768 | Immunitor LLC. July 25, 2019. ClinicalTrials.gov: TB Immunotherapy Trial With Heat-killed M. Vaccae | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01977768 | |
| 046 | NCT01994460 | Seoul National University Hospital. December 30, 2014. ClinicalTrials.gov: Linezolid Instead of Ethambutol in Treatment of Drug-susceptible Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994460 | Population |
| 047 | NCT02082340 | American University of Armenia Fund. June 30, 2015. ClinicalTrials.gov: Innovative Approach in Tuberculosis Care in Armenia https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082340 | Population |
| 048 | NCT02120638 | Huashan Hospital. April 23, 2014. ClinicalTrials.gov: Optimization of MDR-TB Treatment Regimen Based on the Molecular Drug Susceptibility Results of Pyrazinamide https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120638 | Population |
| 049 | NCT02129244 | Johns Hopkins University. November 1, 2019. ClinicalTrials.gov: A Nurse Case Management Intervention to Improve MDR-TB/HIV Co-Infection Outcomes https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129244 | Studienstatus |
| 050 | NCT02153528 | Damien Foundation. August 1, 2019. ClinicalTrials.gov: Optimization of the TB Treatment Regimen Cascade https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153528 | Population |
| 051 | NCT02169141 | University Medical Center Groningen. June 23, 2014. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Levofloxacin and Capreomycin in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169141 | Population |
| 052 | NCT02170441 | University of California (San Diego). June 23, 2014. ClinicalTrials.gov: Global Consortium for Drug-resistant Tuberculosis Diagnostics https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170441 | Intervention |
| 053 | NCT02175849 | Oxford University Clinical Research Unit - Vietnam. November 15, 2016. ClinicalTrials.gov: Intensifying Multi-Drug Resistant Tuberculosis Contact Tracing by Social Network Analysis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175849 | Intervention |
| 054 | NCT02193776 | Global Alliance for TB Drug Development. July 26, 2019. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in Adult Subjects With Drug-Sensitive or Multi Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193776 | Population |
| 055 | NCT02219945 | University Medical Center Groningen. June 1, 2017. ClinicalTrials.gov: ENOSE in Pulmonary Tuberculosis in Yogyakarta https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219945 | Population |
| 056 | NCT02234908 | Boston University. January 6, 2020. ClinicalTrials.gov: Rewards for Tuberculosis Contact Screening https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234908 | Population |
| 057 | NCT02236078 | Centers for Disease Control Prevention. January 24, 2020. ClinicalTrials.gov: Brief Bactericidal Activity of Anti-Tuberculosis Drugs https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02236078 | Studiendauer |
| 058 | NCT02245347 | St George's Healthcare NHS Trust. September 19, 2014. ClinicalTrials.gov: Genome Sequencing of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR TB) in Sputum https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245347 | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| 059 | NCT02274389 | Janssen Research and Development LLC. June 26, 2019. ClinicalTrials.gov:A Prospective Patient Registry of Patients Exposed to Bedaquiline https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274389 | Intervention |
| 060 | NCT02333799 | Global Alliance for TB Drug Development. April 22, 2019. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333799 | Studienstatus |
| 061 | NCT02342886 | Global Alliance for TB Drug Development. March 26, 2019. ClinicalTrials.gov: Shortening Treatment by Advancing Novel Drugs https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342886 | Population |
| 062 | NCT02365623 | Janssen Pharmaceutical K.K. November 1, 2019. ClinicalTrials.gov:An Exploratory Study of TMC207 in Japanese Participants With Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365623 | Population |
| 063 | NCT02409290 | IUATLD Inc.March 12, 2019,. ClinicalTrials.gov: The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409290 | Studienstatus |
| 064 | NCT02413931 | Research Center Borstel. September 23, 2019. ClinicalTrials.gov:Nosocomial Transmission of MDR-TB in Bucharest, Romania https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413931 | Population |
| 065 | NCT02415985 | The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration. August 12, 2019. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics and Safety of Rifabutin 150 mg Once Daily Versus Rifabutin 300 mg Thrice Weekly https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415985 | Population |
| 066 | NCT02454205 | University of Cape Town. August 19, 2019. ClinicalTrials.gov: An Open-label RCT to Evaluate a New Treatment Regimen for Patients With Multi-drug Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454205 | Population |
| 067 | NCT02454738 | Seoul National University Hospital. June 7, 2016. ClinicalTrials.gov:Ultralow Dose Computed Tomography in High-risk Drug-resistant Tuberculosis Contacts https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454738 | Population |
| 068 | NCT02496572 | Medecins Sans Frontieres.July 14, 2015. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of a Simplified Short Regimen for Multidrug Resistant Tuberculosis in Uzbekistan https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496572 | Studienstatus |
| 069 | NCT02503839 | Oslo University Hospital. February 18, 2019. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Vaccination and Immune Modulation - New Treatment Strategies for the MDR Tuberculosis Pandemic https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503839 | Population |
| 070 | NCT02508610 | University of Virginia.May 12, 2016. ClinicalTrials.gov: DNA Sequencing of MDR TB in Eastern Siberia https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508610 | Population |
| 071 | NCT02573350 | Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization. November 5, 2015. ClinicalTrials.gov: A Phase 2, Multi-center, Uncontrolled, Open-label Trial to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573350 | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| 072 | NCT02583048 | National Institutes of Health Clinical Center (CC) (National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) February 1, 2019. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048 | Population |
| 073 | NCT02589782 | Medecins Sans Frontieres (Netherlands). July 29, 2019. ClinicalTrials.gov: Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimen(s) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589782 | Studienstatus |
| 074 | NCT02597621 | Research Center Borstel. September 23, 2019. ClinicalTrials.gov: Biomarkers for Therapy Response in Drug-resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597621 | Population |
| 075 | NCT02607449 | Scientific Center for Anti-infectious Drugs (Kazakhstan), August 6, 2019. ClinicalTrials.gov: FS-1 Drug for Treatment of Multiple Drug-resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607449 | Population |
| 076 | NCT02619994 | Seoul National University Hospital. February 4, 2019. ClinicalTrials.gov: Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619994 | Population |
| 077 | NCT02711735 | University Medical Center Groningen. July 3, 2018. ClinicalTrials.gov: Safety of RUTI® Vaccination in MDR-TB Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711735 | Population |
| 078 | NCT02715271 | Fundació Institut Germans Trias i Pujol. December 16, 2019. ClinicalTrials.gov: Study of TB Lesions Obtained in Therapeutical Surgery https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715271 | Intervention |
| 079 | NCT02727582 | University of Cape Town. May 3, 2019. ClinicalTrials.gov: Pharmacometric Optimization of Second Line Drugs for MDR Tuberculosis Treatment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727582 | Population |
| 080 | NCT02754765 | Médecins Sans Frontières (France). August 28, 2019. ClinicalTrials.gov: Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754765 | Studienstatus |
| 081 | NCT02758236 | Ina-Respond. 2017. ClinicalTrials.gov: Tuberculosis Research of INA-RESPOND On Drug Resistance https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758236 | Population |
| 082 | NCT02776150 | Beijing Hospital. May 18, 2016. ClinicalTrials.gov: Probe Melting Technology for Rapid Detection of Drug Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776150 | Population |
| 083 | NCT02778828 | Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph. February 4, 2019. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic and Therapeutic Adaptation of Linezolid in the Treatment of Multi-Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778828 | Population |
| 084 | NCT02816931 | Karolinska Institutet, May 22, 2018. ClinicalTrials.gov: Drug Concentrations in the Treatment of MDR-TB Related to Minimum Inhibitory Concentrations https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816931 | Population |
| 085 | NCT02875574 | University College (London). December 20, 2017. ClinicalTrials.gov: Improving the Management of Drug Resistant Tuberculosis in the UK https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875574 | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|--|-----------------|
| 086 | NCT02906007 | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) January 13, 2020. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Bedaquiline in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children, and Adolescents With Multidrug-Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906007 | Studienstatus |
| 087 | NCT02975570 | Boston University, September 11, 2017. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Tolerability of Delamanid, Linezolid, Pyrazinamide and Levofloxacin https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975570 | Population |
| 088 | NCT02978131 | Lille Catholic University, March 20, 2019. ClinicalTrials.gov: Histopathological Techniques and PCR on Tissues Included in Paraffin for the Diagnosis of Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978131 | Intervention |
| 089 | NCT02984579 | Foundation for Innovative New Diagnostics (Switzerland). February 14, 2017. ClinicalTrials.gov: Line Probe Assay Evaluation Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02984579 | Intervention |
| 090 | NCT03000517 | University Medical Center Groningen. January 25, 2018. ClinicalTrials.gov: PK of Levofloxacin in MDR-TB Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000517 | Population |
| 091 | NCT03057756 | Centre de Recherche Médicale de Lambaréné. July 23, 2019. ClinicalTrials.gov: Treatment of Tuberculosis Multidrug Resistance https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057756 | Studienstatus |
| 092 | NCT03069534 | The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. March 3, 2017. ClinicalTrials.gov: Study of Adjunctive Recombinant Human Interleukin-2 Therapy in Patients With MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069534 | Population |
| 093 | NCT03086486 | Global Alliance for TB Drug Development. January 13, 2020. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Various Doses and Treatment Durations of Linezolid Plus Bedaquiline and Pretomanid in Participants With Pulmonary TB, XDR-TB, Pre- XDR-TB or Non-responsive/Intolerant MDR-TB (ZeNix) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086486 | Studienstatus |
| 094 | NCT03126890 | National Taiwan University Hospital. April 28, 2017. ClinicalTrials.gov: Investigation of the Correlation Between Plasma Concentration of Linezolid Antibiotic and Treatment Response and Adverse Reactions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126890 | Population |
| 095 | NCT03135366 | Massachusetts Institute of Technology. July 23, 2019. ClinicalTrials.gov: Self-verification and Support Via Mobile Phones Drastically Improves Tuberculosis Treatment Success in LMIC Settings https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135366 | Intervention |
| 096 | NCT03137875 | Epicentre and Medecins Sans Frontieres (Netherlands). May 3, 2017. ClinicalTrials.gov: Evaluation of PCR Using DNA Extract From Slides and Filter Paper for the Detection of Tuberculosis and MDR-tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137875 | Population |
| 097 | NCT03141060 | National Institute of Allergy Infectious Diseases (NIAID). October 8, 2019. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Delamanid in Combination With Optimized Multidrug Background Regimen (OBR) for Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children With MDR-TB | Studienstatus |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| | | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141060 | |
| 098 | NCT03160638 | University Medical Center Groningen. October 10, 2019. ClinicalTrials.gov: Azithromycin as Host-directed Therapy for Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160638 | Population |
| 099 | NCT03162107 | Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa. July 25, 2019. ClinicalTrials.gov: Promoting Engagement in the Drug Resistant TB/HIV Care Continuum in South Africa https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162107 | Population |
| 100 | NCT03237182 | Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa. July 25, 2019. ClinicalTrials.gov: The Individualized M(X) Drug-resistant TB Treatment Strategy Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237182 | Population |
| 101 | NCT03259269 | Partners in Health. March 25, 2019. ClinicalTrials.gov: Expand New Drugs for TB endTB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259269 | Intervention |
| 102 | NCT03266003 | Centers for Disease Control and Prevention. October 30, 2019. ClinicalTrials.gov: An Evaluation of Traditional Directly Observed Therapy (DOT) and Electronic DOT for TB Treatment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266003 | Intervention |
| 103 | NCT03303963 | Laboratoire de Référence des Mycobactéries. February 26, 2019. ClinicalTrials.gov: DIAGnostics for Multidrug Resistant Tuberculosis in Africa https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03303963 | Intervention |
| 104 | NCT03338621 | Global Alliance for TB Drug Development. November 8, 2019. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of BPamZ in Drug-Sensitive (DS-TB) Adult Patients and Drug-Resistant (DR-TB) Adult Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338621 | Population |
| 105 | NCT03409315 | University Medical Center Groningen. October 10, 2019. ClinicalTrials.gov: Feasibility of Centralized Therapeutic Drug Monitoring of Fluoroquinolones in Multi-Drug Resistant Tuberculosis Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409315 | Population |
| 106 | NCT03470233 | Korea Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd. November 14, 2019. ClinicalTrials.gov: Deltyba Registry in MDR-TB Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03470233 | Studienstatus |
| 107 | NCT03507816 | University Hospital Strasbourg (France). April 30, 2019. ClinicalTrials.gov: A Multidrug-resistant (MDR) and Extensively Drug-Resistant (XDR) Tuberculosis Study in Alsace https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03507816 | Population |
| 108 | NCT03559582 | University of Virginia. June 13, 2019. ClinicalTrials.gov: Diagnostics and Pharmacotherapy for Severe Forms of TB (DMID 15-0100) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559582 | Intervention |
| 109 | NCT03568383 | National Institute of Allergy Infectious Diseases (NIAID). January 13, 2020. ClinicalTrials.gov: Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568383 | Population |
| 110 | NCT03575299 | Jinan University Guangzhou. July 2, 2018. ClinicalTrials.gov: Clinical Study on Adoptive Treatment of MDR-TB With Allogeneic $\gamma\delta$ T Cells https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575299 | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|-----------------|
| 111 | NCT03578133 | Myanmar Oxford Clinical Research Unit. January 13, 2020. ClinicalTrials.gov: Causes of Pneumonia in Yangon https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03578133 | Population |
| 112 | NCT03604848 | Huashan Hospital. July 30, 2018. ClinicalTrials.gov: NGS-Guided(G) Regimens(R) of Anti-tuberculosis(A) Drugs for the Control(C) and Eradication(E) of MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03604848 | Population |
| 113 | NCT03728725 | Foundation for Innovative New Diagnostics (Switzerland). August 1, 2019. ClinicalTrials.gov: Xpert MTB/XDR Clinical Evaluation Trial https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03728725 | Population |
| 114 | NCT03822156 | University of Ulsan. June 25, 2019. ClinicalTrials.gov: Clinical Analysis of the Patients With Cavitory Pulmonary TB and Endobronchial TB in the PPM-UUH Cohort https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03822156 | Population |
| 115 | NCT03827811 | University of Cape Town. September 30, 2019. ClinicalTrials.gov: Pharmacometrics to Advance Novel Regimens for Drug-resistant Tuberculosis-PandrTB Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827811 | Endpunkte |
| 116 | NCT03828201 | Boston University. May 8, 2019. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Tolerability of Bedaquiline, Delamanid, Levofloxacin, Linezolid, and Clofazimine for Treatment of Patients With MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828201 | Endpunkte |
| 117 | NCT03830671 | Beijing Chest Hospital. May 28, 2019. ClinicalTrials.gov: The Effect of 18-month Regimen Containing 6 Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830671 | Population |
| 118 | NCT03841721 | Prince of Songkla University. February 15, 2019. ClinicalTrials.gov: Linezolid in Healthy Volunteers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841721 | Population |
| 119 | NCT03862248 | Institute of Tropical Medicine (Belgium). January 21, 2020. ClinicalTrials.gov: Novel Triple-dose Tuberculosis Retreatment Regimens: How to Overcome Resistance Without Creating More https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03862248 | Studienstatus |
| 120 | NCT03867136 | Huashan Hospital. November 12, 2019. ClinicalTrials.gov: Refining MDR-TB Treatment (T) Regimens (R) for Ultra(U) Short(S) Therapy(T) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03867136 | Population |
| 121 | NCT03896685 | Médecins Sans Frontières (France). August 28, 2019. ClinicalTrials.gov: Evaluating Newly Approved Drugs in Combination Regimens for Multidrug-Resistant TB With Fluoroquinolone Resistance (endTB-Q) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896685 | Studienstatus |
| 122 | NCT03942354 | Medecins Sans Frontieres (Netherlands). August 30, 2019. ClinicalTrials.gov: Patient-reported Experiences and Quality of Life Outcomes in the TB-PRACTECAL Clinical Trial https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942354 | Population |
| 123 | NCT04032730 | Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa. July 25, 2019. ClinicalTrials.gov: Promoting Engagement in the Drug Resistant TB-HIV Care Continuum in South Africa PRAXIS Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04032730 | Population |
| 124 | NCT04062201 | Wits Health Consortium Ltd. August 29, 2019. ClinicalTrials.gov: Building Evidence for Advancing New Treatment for Rifampicin Resistant Tuberculosis (RR-TB) Comparing a Short Course of Treatment (Containing Bedaquiline, Delamanid and Linezolid) With the Current South African Standard of Care https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062201 | Studienstatus |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|--|-----------------|
| 125 | NCT04081077 | Medecins Sans Frontieres (Netherlands). September 10, 2019. ClinicalTrials.gov: PRACTECAL-PKPD Sub Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04081077 | Population |
| 126 | NCT04119375 | Massachusetts Institute of Technology. October 16, 2019. ClinicalTrials.gov: Behavior Change and Digital Health Interventions for Improved TB Treatment Outcomes https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119375 | Intervention |
| 127 | NCT04124055 | University Medical Center Groningen. December 11, 2019. ClinicalTrials.gov: Saliva and Dried Blood Spot Therapeutic Drug Monitoring for MDR-TB in Tanzania https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04124055 | Population |
| 128 | NCT04147676 | Foundation for Innovative New Diagnostics (Switzerland). November 1, 2019. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Centralised TB Assay Solutions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147676 | Population |
| 129 | NCT04150224 | Nearmedic Plus LLC. November 4, 2019. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Food Effects Study of PBTZ169 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150224 | Population |
| 130 | NCT04159441 | Huashan Hospital. November 12, 2019. ClinicalTrials.gov: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy (HAT) Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159441 | Population |
| 131 | NCT04179500 | Global Alliance for TB Drug Development. November 27, 2019. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Trial to Evaluate the Male Reproductive Safety of Pretomanid in Healthy Volunteers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179500 | Population |
| 132 | NCT04207112 | Medecins Sans Frontieres (Netherlands). December 20, 2019. ClinicalTrials.gov: Economic Evaluation of New MDR TB Regimens https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207112 | Population |
| 133 | NCT04208789 | Hasanuddin University. December 23, 2019. ClinicalTrials.gov: Artificial Inteligent for Diagnosing Drug-Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04208789 | Population |
| EU-CTR | | | |
| 134 | 2016-000850-36 | Archivel Farma S.L. 2016-10-25 EU-CTR: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase IIa Clinical Trial to Investigate the Safety and Immunogenicity of RUTI® Therapeutic Vaccination in Patients with Multi-Drug Resistant Tuberculosis after successful intensive-phase treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000850-36/NL | Intervention |
| 135 | 2008-006765-82 | ISTITUTO NAZIONALE DELLE MALATTIE INFETTIVE LAZZARO SPALLANZANI 2009-05-22 EU-CTR: Preventive therapy for multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre clinical trial https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006765-82/IT | Population |
| 136 | 2015-004440-19 | Novartis Pharma Services AG 2015-12-22 EU-CTR: A 30-month multicenter, phase 2b/3, randomized, open label trial to evaluate the efficacy and safety of clofazimine administered orally in addition to background regimen compared to background | Studienstatus |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|-----------------|---|-----------------|
| | | regimen alone in the treatment of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004440-19/LV | |
| 137 | 2009-014944-13 | Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc. 2009-09-11 EU-CTR: A Phase 2, Multi-center, Non-controlled, Open-label Dose Escalation Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 Two Times Daily to Patients with Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis Refractory to Conventional Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014944-13/LV | Population |
| 138 | 2015-004440-19 | Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc. 2011-05-27 EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Delamanid (OPC-67683) Administered Orally as 200 mg Total Daily Dose for Six Months in Patients With Pulmonary Sputum Culture-positive, Multidrug-resistant Tuberculosis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022271-59/LV | Population |
| 139 | 2012-004473-25 | Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc. 2018-09-14 EU-CTR: Phase 1, Open-label, Multiple-dose, and Age De-escalation Trial to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Delamanid (OPC 67683) in Pediatric Multidrug-resistant Tuberculosis Patients on Therapy With an Optimized Background Regimen of Antituberculosis Drugs https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004473-25/3rd | Endpunkte |
| 140 | 2012-004620-38/ | Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc. 2019-01-14 EU-CTR: Phase 2, Open-label, Multiple-dose Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Delamanid (OPC 67683) in Pediatric Multidrug-resistant Tuberculosis Patients on Therapy with an Optimized Background Regimen of Antituberculosis Drugs over a 6-Month Treatment Period. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004620-38/3rd | Studienstatus |
| 141 | 2007-005229-31 | Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization Inc. 2007-12-11. EU-CTR: A Multi center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Trial to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Multiple Doses of OPC-67683 in Patients with Pulmonary Sputum Culture-Positive, Multidrug-resistant Tuberculosis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-005229-31/EE | Population |
| 142 | 2008-005107-26 | Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization Inc. 2009-02-27. EU-CTR: A Phase 2, Multi-center, Uncontrolled, Open-label Trial to Evaluate Safety, tolerability, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 as 100 mg BID with optional titration to 200 mg BID for up to Six Months Exposure in Patients with Pulmonary Multi-drug Resistant Tuberculosis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005107-26/LV | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|--|-------------------------|---|-----------------|
| <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)</i> | | | |
| 143 | ACTRN12616000 215426 | University of Sydney. 3 February 2020. WHO ICTRP: The V-QUIN MDR TRIAL: A randomized controlled trial of six months of daily levofloxacin for the prevention of tuberculosis among household contacts of patients with multi-drug resistant tuberculosis. https://anzctr.org.au/ACTRN12616000215426.aspx | Population |
| 144 | ACTRN12619000 949189 | University of Sydney. 15 July 2019. WHO ICTRP: The effectiveness of a self-stigma reduction intervention upon stigma measures for patients with TB and MDR-TB in Vietnam: a randomised controlled trial. https://anzctr.org.au/ACTRN12619000949189.aspx | Intervention |
| 145 | ChiCTR18000148 00 | Beijing Chest Hospital affiliated to Capital Medical University. 2018-02-06. WHO ICTRP: Multi-center, controlled clinical study of the safety, tolerability and efficacy of clofazimine in the treatment of drug-resistant tuberculosis. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=25242 (Fehlermeldung) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800014800 | Population |
| 146 | ChiCTR18000185 09 | Beijing Chest Hospital, Capital Medical University/Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute 2018-09-21. WHO ICTRP: A study for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=24556 (Fehlermeldung) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018509 | Population |
| 147 | ChiCTR18000203 91 | Beijing Chest Hospital affiliated to Capital Medical University. 2018-12-28. WHO ICTRP: A randomized, multi-center, controlled trial for clofazimine-containing protocol in the treatment of newly diagnosed multidrug-resistant tuberculosis. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=34439 (Fehlermeldung) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800020391 | Population |
| 148 | ChiCTR-IOR- 15007291 | Beijing Chest Hospital - Capital Medical University Beijing Tuberculosis Thoracic Tumor Research Institute. 2015-10-22. WHO ICTRP: The research of new regimen for Multidrug-resistant tuberculosis treatment. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=12236 (Fehlermeldung) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-15007291 | Population |
| 149 | ChiCTR-ONh- 17011976 | The Fifth People's Hospital of Suzhou. 2017-07-13. WHO ICTRP: Clinical study of SPSA in the treatment of multidrug - resistant pulmonary tuberculosis. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=20424 (Fehlermeldung) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONh-17011976 | Population |
| 150 | ChiCTR-TRC- 12002850 | Longhua Hospital Affiliated Shanghai University of TCM. 2012-08-09. WHO ICTRP: Multicenter, Randomized and Double-blind | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|-------------------------|---|-----------------|
| | | Controlled Clinical Trial of Integrative Medicine Therapy for Treatment of multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=6704 (Fehlermeldung) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002850 | |
| 151 | CTRI/2012/03/00 2513 | Johnson & Johnson Ltd. 23-03-2012. WHO ICTRP: A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3123 | Population |
| 152 | CTRI/2014/01/00 4294 | United State Agency for International Development. 07-01- 2014. WHO ICTRP: Management of patients who fail to Category II regimen of the TB control program. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7368 | Intervention |
| 153 | CTRI/2014/10/00 5086 | Open Source Drug Discovery of The Council of Scientific Industrial Research. 10 January 2020. WHO ICTRP: A Phase II, Open Label, Randomised, Clinical Trial to Evaluate the Anti Bacterial Activity, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of a Combination of PA-824, Moxifloxacin and Pyrazinamide, or PA-824 When Administered with the Category IV Regimen of RNTCP in Adult Males with Newly Diagnosed Multi-Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis: An 8-Weeks Study. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8808 | Population |
| 154 | CTRI/2017/09/00 9693 | The international Union Against Tuberculosis and lung diseases. 11-09-2017. WHO ICTRP: The evaluation of a standard treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with MDR-TB Version 6.2 dated feb 2015 - STREAM. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=20131 | Population |
| 155 | CTRI/2017/12/01 0751 | NIH DAIDS. 10 January 2020. WHO ICTRP: IMPAACT P1108 A Phase I/II, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Bedaquiline (BDQ) in Combination with Optimized Individualized Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Therapy in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children and Adolescents with MDR-TB Disease - IMPAACT 1108. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21455 | Studienstatus |
| 156 | CTRI/2018/01/01 1298 | NIH DAIDS. 12-01-2018. WHO ICTRP: IMPAACT 2005: A Phase I/II Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Delamanid in Combination with Optimized Multidrug Background Regimen (OBR) for Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children with MDR-TB. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21981 | Studienstatus |
| 157 | CTRI/2019/03/01 8237 | ICMR. 25-03-2019. WHO ICTRP: Repurposing econazole and adding to the shorter WHO regimen for MDR tuberculosis (RESWMEN) Study - RESWMEN. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=28467 | Population |
| 158 | DRKS00000763 | Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis (RRPCPT) - Minsk Belarus. 28/11/2011. WHO ICTRP: Adjunct treatment of multidrug resistant (MDR) or extreme drug resistant (XDR) Tuberculosis (TB) with autologous mesenchymal stem cells. - MSC-1-TB. | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|---------------------|--|-----------------|
| | | http://www.drks.de/DRKS00000763 | |
| 159 | DRKS00009869 | Medizinische Klinik des Forschungszentrums Borstel. 13/01/2016. WHO ICTRP: Therapeutic Drug Monitoring in tuberculosis patients. Setup and optimisation of therapeutic drug monitoring at the Research Center Borstel. http://www.drks.de/DRKS00009869 | Population |
| 160 | ISRCTN17820976 | Imperial College London. 19/10/2016. WHO ICTRP: PREVENT TB: Improving determinants of TB cure, prevention and diagnosis with a Community Randomised Evaluation of a Socioeconomic Intervention to Prevent TB (CRESIPT). http://isrctn.com/ISRCTN17820976 | Population |
| 161 | ISRCTN26184967 | University College London. 17/04/2014. WHO ICTRP: A multicentre, randomised, superiority study to compare the efficacy of video observed treatment (VOT) versus directly observed treatment (DOT) in supporting adherence in patients with active tuberculosis. http://isrctn.com/ISRCTN26184967 | Population |
| 162 | ISRCTN68905568 | Bill and Melinda Gates Foundation. 04/11/2011. WHO ICTRP: Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculosis: evaluating impact and cost-effectiveness in the routine roll-out in South Africa. http://isrctn.com/ISRCTN68905568 | Population |
| 163 | ISRCTN78224116 | University of Leeds - Comdis-Hsd. 29/03/2012. WHO ICTRP: Effectiveness and feasibility of hospital and community-based delivery of care for multi-drug resistant tuberculosis in Pakistan: a randomized controlled trial. http://isrctn.com/ISRCTN78224116 | Population |
| 164 | ISRCTN78372190 | International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD Inc.) (USA). 14/10/2010. WHO ICTRP: The evaluation of a standardised treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB): a multi-centre international parallel group randomised controlled trial. http://isrctn.com/ISRCTN78372190 | Population |
| 165 | ISRCTN92634082 | Stellenbosch University. 28/04/2016. WHO ICTRP: A phase III cluster randomised placebo-controlled trial to assess the efficacy of preventive therapy in child contacts of multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB). http://isrctn.com/ISRCTN92634082 | Population |
| 166 | JPRN-jRCT2053190023 | S. Takefumi. 31/05/2019. WHO ICTRP: A Phase I, open label, multicenter study to evaluate safety/tolerability and preliminary efficacy of KCMC-001 intramuscular administration in patients with pulmonary tuberculosis due to M. tuberculosis (multidrug resistant M. tuberculosis) resistant to the chemotherapeutic agents INH and RFP - PLAS-1. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2053190023 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2053190023 | Population |
| 167 | KCT0000004 | Asan Medical Center. 2010-06-09. WHO ICTRP: Multicenter, prospective cohort study about incidence of tuberculosis for 2 years after contact to patients with multidrug-resistant tuberculosis. http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=951 | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|----------------------|--|-----------------|
| 168 | NTR3260 | University Medical Center Groningen. 25/01/2012. WHO ICTRP: The pharmacokinetic effect of clarithromycin on the AUC0-12h of linezolid in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis patients. https://trialregister.nl/trial/3111 | Population |
| 169 | PACTR201409000848428 | University of Cape Town Lung Institute. 02/07/2014. WHO ICTRP: Evaluating a new treatment regimen for patients with multidrug-resistant TB (MDR-TB) - a randomised controlled Phase 3 trial. https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=848 | Population |
| 170 | PER-004-19 | Division de SIDA de los Institutos Nacionales de Salud (USA). 28/05/2019. WHO ICTRP: PROTECTING HOUSEHOLDS ON EXPOSURE TO NEWLY DIAGNOSED INDEX MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS (PHOENIX MDR-TB). https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=004-19 | Population |
| 171 | PER-010-08 | Tibotec BVBA. 25/06/2008. WHO ICTRP: A Phase II, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Trial to Evaluate the Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Subjects With Newly Diagnosed Sputum Smear-positive Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB). https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=010-08 | Population |
| 172 | PER-011-14 | Universidad Peruana Cayetano Heredia. PER-011-14. WHO ICTRP: PROSPECTIVE, RANDOMIZED, BLINDED PHASE 2 PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC STUDY OF THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF LEVOFLOXACIN IN COMBINATION WITH OPTIMIZED BACKGROUND REGIMEN (OBR) FOR THE TREATMENT OF MDR-TB. https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=011-14 | Population |
| 173 | PER-016-16 | Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de America. 13/09/2016. WHO ICTRP: A TRIAL OF THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS OF BEDAQUILINE AND DELAMANID, ALONE AND IN COMBINATION, AMONG PARTICIPANTS TAKING MULTIDRUG TREATMENT FOR DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS. https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=016-16 | Population |
| 174 | PER-028-10 | Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc. (OPDC). 08/07/2010. WHO ICTRP: A PHASE 2, MULTI-CENTER, UNCONTROLLED, OPEN-LABEL TRIAL TO EVALUATE SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF ORALLY ADMINISTERED OPC-67683 AS 100 MG BID WITH OPTIONAL TITRATION TO 200 MG BID FOR UP TO SIX MONTHS EXPOSURE IN PATIENTS WITH PULMONARY MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS. https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=028-10 | Population |

| Nr. | Registernummer | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|-----------------|--|-----------------|
| 175 | PER-038-16 | Medicos Sin Fronteras (Francia). 13/03/2017. WHO ICTRP: Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB). https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=038-16 | Population |
| 176 | PER-120-11 | Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc. (OPDC). 02/04/2012. WHO ICTRP: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF DELAMANID (OPC-67683) ADMINISTERED ORALLY AS 200 mg TOTAL DAILY DOSE FOR SIX MONTHS IN PATIENTS WITH PULMONARY SPUTUM CULTURE-POSITIVE, MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS. https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=120-11 | Population |
| 177 | TCTR20190515001 | Center of Excellence for Pediatric Infectious Diseases and Vaccines. 12/05/2019. WHO ICTRP: Pharmacokinetic study and safety of levofloxacin in pediatric tuberculosis treatment. http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=4769 | Intervention |

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C211

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|--|---|
| Studienziel | | |
| 1 | Titel und Zusammenfassung | <p>Eine einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie zur Evaluation der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit von TMC207 als Teil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der pulmonalen multiresistenten Tuberkulose (engl. Multidrug Resistant Tuberculosis, MDR-TB) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren, die eine bestätigte oder wahrscheinliche MDR-TB haben.</p> <p>Primäres Ziel dieser einarmigen, offenen, multizentrischen Phase II-Studie ist die Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (PK) und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit von Bedaquilin zu Woche 24 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher pulmonaler MDR-TB.</p> <p>Dieser Bericht enthält die Ergebnisse der Interims-Analyse zu Woche 24 für die Kohorte 1, die Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren einschließt.</p> |
| 2 | Hintergrund / Rationale | Die Ausbreitung der MDR-TB ist für Kinder in Ländern mit einer signifikanten Übertragung von MDR-TB ein zunehmendes Problem. |
| Methoden | | |
| 3a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien (für alle Kohorten):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Männliche oder weibliche Patienten, 0 Monate bis < 18 Jahre. Säuglinge müssen mindestens die 37. Schwangerschaftswoche erreicht haben. Das Gewicht musste bei Studienbeginn 4 kg überschreiten und, basierend auf den Standard der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO) und dem altersgerechten Body Mass Index (BMI), innerhalb des 5. und 95. Perzentils für das Patientenalter liegen. Heterosexuelle Mädchen können teilnehmen, sofern sie nicht im gebärfähigen Alter sind oder effektive Verhütungsmaßnahmen verwenden und gewillt sind, diese Maßnahmen während der MDR-TB Behandlung und 6 Monate nach Beendigung der Bedaquilin-Therapie weiter zu praktizieren. Sexuell aktive Jungen müssen während der MDR-TB Behandlung sowie 3 Monate nach Beendigung der Bedaquilin-Therapie mindestens ein Kondom benutzen. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>5. Röntgenbild, konsistent mit der intrathorakalen Tuberkulose (TB)-Erkrankung und eine bestätigte oder wahrscheinliche pulmonale MDR-TB, inklusive prä-extensiver resistenter Tuberkulose (engl. <i>Pre-extensively Drug Resistant Tuberculosis</i>, pre-XDR-TB) und extensiver resistenter Tuberkulose (engl. <i>Extensively Drug Resistant Tuberculosis</i>, XDR-TB), basierend auf der Definition der pädiatrischen pulmonalen TB im Einklang mit dem internationalen Konsens und dem lokalen Behandlungsstandard.</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Bestätigte MDR-TB: Klinische Evidenz der TB (mindestens eines der folgenden Symptome: anhaltender Husten, Gewichtsverlust oder fehlendes Wachstum, anhaltendes, unerklärbares Fieber, anhaltende, unerklärbare Lethargie, etc.) zusammen mit dem Nachweis von <i>M. tuberculosis</i> (kulturelle oder molekulare Probe), erhoben bis zu 6 Monate vor Screening mit einem genotypischen Testverfahren (z. B. <i>GeneXpert</i>) oder phänotypischer Resistenz mindestens gegenüber Rifampicin (RMP). b. Wahrscheinliche MDR-TB: Klinische Evidenz der TB (mindestens eines der folgenden Symptome: anhaltender Husten, Gewichtsverlust oder fehlendes Wachstum, anhaltendes, unerklärbares Fieber, anhaltende, unerklärbare Lethargie, oder reduzierte Munterkeit etc.) und immunologische Evidenz einer TB (z. B. positiver Interferon-Gamma-Release Assay (IGRA) Test bei Screening, falls kein positiver IGRA Test bis zu zwei Monate vor dem Screening vorlag) und dokumentierte Exposition zu einem Originalfall mit einer MDR-TB (basierend auf einem standardisierten Fragebogen). <p>6. Beginn einer MDR-TB Therapie zur Baseline oder Beginn einer MDR-TB Therapie innerhalb der letzten 8 Wochen vor Baseline. Einverständnis zur Änderung des Regimes dahingehend, dass Bedaquilin eingesetzt werden kann.</p> <p>7. Dauerhaftes Absetzen von RMP mindestens 7 Tage vor der Baseline Visite.</p> <p>8. Verzicht auf Alkohol während der Behandlung mit Bedaquilin.</p> <p>9. Zustimmung zu einem Test auf das humane Immundefizienz-Virus (HIV), sofern nicht innerhalb eines Monats vor Screening ein HIV-Test durchgeführt wurde und ein Dokument zu Bestätigung der Negativität vorgelegt werden konnte. Falls der Patient jünger als 6 Monate alt war, musste die Mutter auch einen HIV-Test durchführen.</p> <p>10. Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung zur Bestätigung, dass Zweck und Ablauf der Studie verstanden wurden und die Bereitschaft besteht, an der Studie teilzunehmen.</p> <p>11. Patienten müssen bereit sein die Protokollanforderungen der Studie zu erfüllen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lebenserwartung unter 6 Monaten. 2. Patienten mit einer anderen schweren Begleiterkrankung oder sich rasch verschlechterndem Gesundheitszustand (einschließlich Immunschwäche), wodurch die korrekte Teilnahme an der Studie nicht möglich ist und die Durchführung des Protokolls und die Interpretation der Studienergebnisse erschwert würde, oder die |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>den Patienten zu einem ungeeigneten Kandidaten für eine klinische Studie macht.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Schwangere oder stillende Mädchen oder solche, die während oder 6 Monate nach Einnahme von Bedaquilin schwanger werden möchten. 4. Positiver HIV-Test des Patienten (oder der Mutter, falls der Patient jünger als 6 Monate war) zu Beginn oder ein Monat vor Screening. 5. Patienten mit komplizierten oder schweren extrapulmonalen Manifestationen der TB, einschließlich TB-Meningitis. Adenopathie oder Adenitis sind keine Ausschlusskriterien. 6. Patienten mit erheblichen Herzrhythmusstörungen, die Medikamente erfordern. 7. Patienten mit den folgenden Elektrokardiogramm (EKG)-Auffälligkeiten beim Screening: <ol style="list-style-type: none"> a. Eine deutliche Verlängerung des QT/QTc Intervalls, z. B. Bestätigung des nach Fridericia korrigierten QT-Intervalls (QTcF) Intervall > 460 ms. b. Pathologische Q-Wellen (definiert als > 40 ms oder Tiefe > 0,4 bis 0,5 mV). c. Nachweis von ventrikulärer Vor-Exzitation. d. Hinweise auf vollständigen oder unvollständigen Linksschenkelblock oder Rechtsschenkelblock im EKG. e. Nachweis eines atrioventrikulären (AV) Blocks zweiten oder dritten Grades. f. Intraventrikuläre Leitungsverzögerung mit QRS-Dauer > 120 ms. g. Bradykardie definiert als eine Herzfrequenz, die ungewöhnlich niedrig für die Altersgruppe ist: <ol style="list-style-type: none"> i. < 90 Schläge pro Minute (engl. <i>beats per minute</i>, bpm) für Neugeborene < 3 Monate; ii. < 80 bpm von 3 bis 6 Monate; iii. < 70 bpm von 6 Monaten bis zu einem 1 Jahr; iv. < 60 bpm von 1 bis 3 Jahre; v. < 50 bpm von 3 bis 18 Jahre. 8. Eine oder mehr der folgenden Toxizitäten zum Zeitpunkt des Screenings definiert gemäß der Toxizitätstabelle für Erwachsene der <i>Division of Microbiology and Infectious Diseases</i> (DMID): <ol style="list-style-type: none"> a. Niedriger Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Wert \geq Grad 2 (korrigiert um Albumin). b. Bilirubin > 1,5x der oberen Normgrenze (engl. <i>Upper Limit of Normal</i>, ULN) oder ein \geq Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3 bei einem der anderen vom Protokoll geforderten Labortests zur Zeit des Screenings oder 30 Tage vor Baseline. c. Alanin-Aminotransferase (ALT)- und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Level \geq 3,0x der ULN (CTCAE-Grad 3) bei der ersten Evaluation im Rahmen des Screenings. d. Patienten mit erhöhtem ALT- und/oder AST-Level (bei der ersten Evaluation im Rahmen des Screenings) (> 1,5x ULN und < 3,0x ULN) könnten geeignet sein. Die Feststellung der Eignung basiert auf dem zweiten Screening von ALT/AST. <ol style="list-style-type: none"> i. Wenn die zweite Bestimmung von ALT |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>und/oder AST einen Anstieg von < 30 % im Vergleich zum ersten Wert zeigte, konnte der Patient eingeschlossen werden und die Bedaquilin Behandlung starten.</p> <p>ii. Wenn die zweite Bestimmung von ALT und/oder AST einen Anstieg von ≥ 30 % im Vergleich zum ersten Wert zeigte, wurde der Patient nicht eingeschlossen.</p> <p>9. Patienten, mit einem gegenwärtigen oder früheren Alkohol- oder Drogenkonsum, der nach Einschätzung der Prüfarzte die Sicherheit oder die Einhaltung des Studienprotokolls beeinflussen kann.</p> <p>10. Patienten, mit einem positiven Urintest auf Amphetamine, Benzodiazepine, Kokain, Cannabinoide, Opium.</p> <p>11. Patienten, mit einer bekannten oder vermuteten Überempfindlichkeit oder schwerwiegenden unerwünschten Reaktion auf die Studienmedikation Bedaquilin.</p> <p>12. Patienten, die bis zu 8 Wochen vor Studienstart in einer anderen klinischen Studie behandelt wurden.</p> <p>13. Patienten, die zuvor, im Rahmen einer klinischen Studie, eine Behandlung mit der Studienmedikation Bedaquilin erhalten haben.</p> <p>14. Einnahme einer unerlaubten Begleittherapie.</p> <p>15. Arbeitnehmer bei einem Prüf- oder einem Studienzentrum.</p> <p>16. Patienten, die basierend auf der Bewertung ihrer pulmonalen Erkrankung einen chirurgischen Eingriff zur Behandlung der TB innerhalb der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin benötigen.</p> <p>17. Eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>, eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² nach der Schwartz Formel zum Screening.</p> <p>18. Hämaturie (d. h., mehr als 4 Red Blood Cells per High Power Field [RBCs/HPF]) zum Screening oder innerhalb von 30 Tagen vor Baseline.</p> |
| 3b | Methoden der Rekrutierung | NV |
| 3c | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Russland, Südafrika, Philippinen |
| 4 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Kohorte 1 (Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren):</p> <p>Bedaquilin</p> <p>Woche 1 und 2: 4 Tabletten (4x 100 mg = 400 mg) oral, einmal täglich</p> <p>Woche 3 bis 24: 2 Tabletten (2x 100 mg = 200 mg) oral, dreimal pro Woche</p> <p>Die Sockeltherapie wurde zur Baseline in Übereinstimmung mit der WHO Richtlinie, den nationalen Versorgungsleitlinien und der medizinischen Praxis des Studienzentrums spezifiziert.</p> <p>Die meist verwendeten antibakteriellen TB-Medikamente in der Sockeltherapie beinhalten Levofloxacin (LFX), Pyrazinamid, Kanamycin. Am seltensten wurden die Medikamente Amikacin, Cycloserin und Para-Aminosalicylsäure verwendet.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|-------------------------------------|--|
| | | <p>Nach Beendigung der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin Fortsetzung der Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>, BR) für mindesten 52 Wochen nach der Kultur Konversion.</p> <p>Für Patienten, die eine begrenzte MDT-TB haben, kann, wie von der WHO empfohlen, eine verkürzte Sockeltherapie von 36 bis 44 Wochen in Betracht gezogen werden. Basierend auf den nationalen Behandlungsstandards kommen dafür Patienten mit einer wahrscheinlichen MDR-TB infrage. Um das Risiko einer QT-Verlängerung zu reduzieren, muss LFX anstelle von Moxifloxacin (MXF) eingesetzt werden.</p> <p>In dieser Studie besteht das verkürzte Behandlungsregimen (36 bis 44 Wochen) aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einer 16-wöchigen Initialphase mit LFX, Kanamycin (KM), Prothionamid (PTO), Clofazimin (CFZ), Hochdosis-Isoniazid (engl. <i>Isoniazid Highdose</i>, INH), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB), die auf 24 Wochen ausgedehnt werden konnte, sofern keine Kultur Konversion im Auswurf festgestellt wurde. • Einer 20-wöchigen Kontinuitätsphase bestehend aus LFX, CFZ, PZA und EMB. <p>Kein Patient erhielt das verkürzte Behandlungsregime.</p> |
| 5 | Zielsetzung | <p>Ziel ist die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin während einer 24-wöchigen Behandlung in den einzelnen Kohorten. Zusätzlich wird die PK von Bedaquilin während einer 24-wöchigen Behandlung in den einzelnen Kohorten evaluiert sowie eine Dosisempfehlung für jede Kohorte untersucht.</p> |
| 6 | Primäre und sekundäre Zielkriterien | <p>Primäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin während einer 24-wöchigen Behandlung in den einzelnen Kohorten. • Evaluierung der PK von Bedaquilin während einer 24-wöchigen Behandlung in den einzelnen Kohorten sowie die Findung einer Dosisempfehlung für jede Kohorte. <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Behandlungsergebnis, inklusive der mykobakteriellen Aktivität von Bedaquilin bei bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) während einer 24-wöchigen Behandlungsphase in jeder Alterskohorte • Bewertung der Pharmakokinetik-Pharmakodynamik (PK/PD)-Zusammenhänge in Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit von Bedaquilin während einer 24-wöchigen Behandlungsphase in jeder Alterskohorte • Bewertung der Adhärenz und des Geschmacks der Tablettenformulierung der Erwachsenen sowie der 20-mg Tablette mit Bruchkerbe • Bewertung der Langzeit-Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie (BR) bestehend aus MDR-TB-Medikamenten bei bestätigter oder wahrscheinlicher MDR-TB über 120 Wochen nach Baseline (inkl. der Überlebensbeobachtung bei Studienabbruchern) |
| 7a | Wie wurden die | Eine Power Analyse basierend auf einem Populationspharmakokinetik |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | Fallzahlen bestimmt? | <p>(PopPK) - Modell ergab, dass mindestens 12 Probanden in jeder Kohorte benötigt werden, um eine 93%-ige Wahrscheinlichkeit zu erreichen, dass sich ≥ 80 % der beobachteten Expositionen innerhalb der Referenz-Expositionsrange der Erwachsenen befinden. Sofern die Fallzahlen auswertbarer Patienten in Hinblick auf die Pharmakokinetik unter 12 zu Woche 12 fallen, müssen ggf. weitere Patienten in jeder Kohorte eingeschlossen werden.</p> <p>Für die Sicherheitsanalysen gelten folgende Annahmen zu den Fallzahlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn die Wahrscheinlichkeit für ein UE bei 5 % liegt, dann liegt die Wahrscheinlichkeit mind. ein UE in einer einzelnen Kohorte (N = 15) zu beobachten bei 54 %, und die Wahrscheinlichkeit mind. 1 Ereignis über alle 4 Kohorten zu beobachten (N = 60) liegt bei 95 %. Wenn die Wahrscheinlichkeit für ein UE bei 10 % liegt, dann liegt die Wahrscheinlichkeit mind. ein UE in einer einzelnen Kohorte (N = 15) zu beobachten bei 79 %, und die Wahrscheinlichkeit mind. 1 Ereignis über alle 4 Kohorten zu beobachten (N = 60) liegt bei 99,8 %. <p>Wenn 12 Patienten die Woche 12 erreicht haben, variiert die Anzahl aller in die Kohorte eingeschlossen Patienten zwischen 12 und 15. Aufgunddessen werden für die Sicherheitsauswertungen ebenfalls die Wahrscheinlichkeiten für N = 12 berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn die Wahrscheinlichkeit für ein UE bei 5 % liegt, dann liegt die Wahrscheinlichkeit mind. ein UE in einer einzelnen Kohorte (N = 12) zu beobachten bei 46,0 % bzw. bei 71,8 %, wenn die Wahrscheinlichkeit 10 % beträgt. <p>ITT-Population Die Intention to treat (ITT)-Population ist definiert als diejenigen Personen, die mindestens eine Gabe von Bedaquilin erhalten haben.</p> <p>mITT Population Die modifizierte ITT-Population (mITT) schließt Patienten ohne wahrscheinliche oder bestätigte MDR-TB aus.</p> <p>Alle 15 eingeschlossenen Patienten erfüllen die Kriterien der ITT- und mITT-Population. Somit sind ITT und mITT der Kohorte 1 identisch.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Eine Interims-Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Studienteilnehmer der Kohorte 1 ihre 24-Wochen Behandlung beendet haben oder die Studie frühzeitig abgebrochen haben. |
| 8 | Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung) | Es fand keine Zuordnung in unterschiedliche Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. |
| 9 | Verblindung | Die Studie war einarmig angelegt, daher offen, und weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet. |
| 10 | Analyseeinheit | Analytische Methode |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|--|--|
| | | ITT und mITT-Population Alle 15 eingeschlossenen Patienten erfüllen die Kriterien der ITT- und mITT-Population. Somit sind ITT und mITT der Kohorte 1 identisch. |
| 11 | Statistische Methoden | Analysen wurden sowohl in der ITT- als auch der mITT-Population durchgeführt. Die Sicherheitsanalysen wurden primär auf Grundlage der ITT Population ausgewertet. Wirksamkeits- und Mikrobiologie-Analysen wurden primär für die mITT-Population ausgewertet. Es gab keine statistischen Hypothesen, da es sich hier um eine einarmige Studie handelt. Es wurden deskriptive Statistik, Frequenztabellen, pharmakokinetische Modellierung sowie Kaplan-Meier durchgeführt. Der Anteil der Patienten mit Erregerfreiheit im Auswurf wurde tabellarisch erfasst und für die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. |
| Resultate | | |
| 12 | Patientenfluss | S. Abbildung 4-8 |
| 13 | Aufnahme / Rekrutierung (oder: Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung) | Die Studie wurde zwischen 04. Mai 2016 und 14. November 2017 durchgeführt. Die Nachbeobachtungsphase betrug 120 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation Bedaquilin. |
| a: nach TREND 2004. NV: Nicht verfügbar | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß TREND 2004 dar.

ITT-Population Kohorte 1:

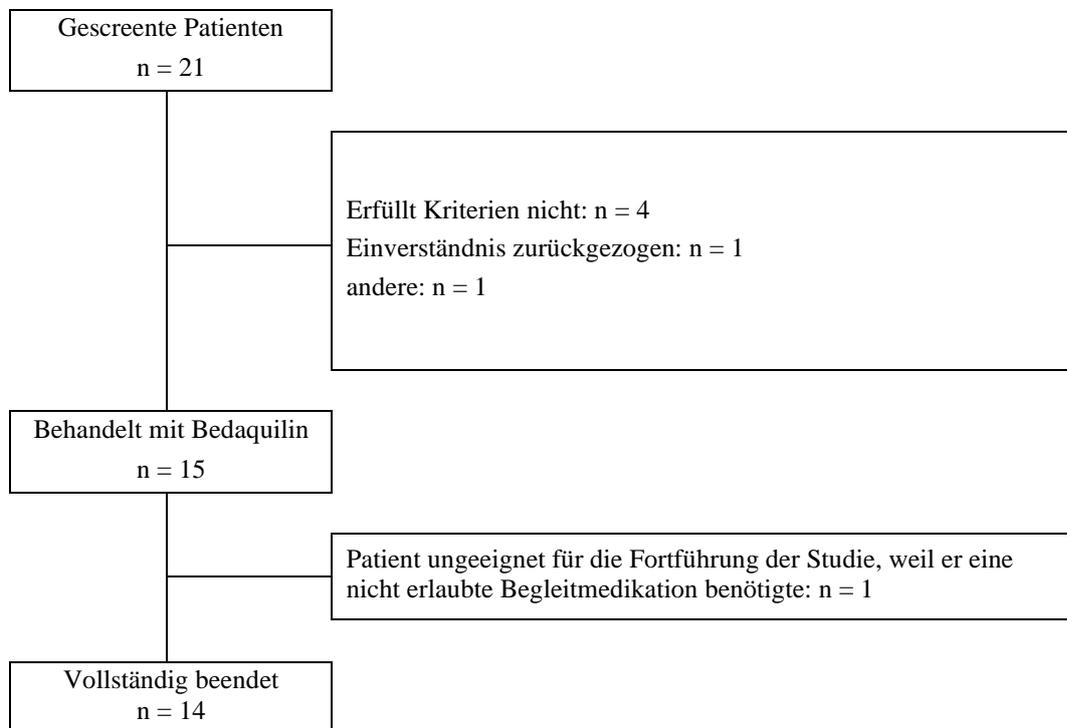


Abbildung 4-8: Patientenfluss in der Studie C211

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Achar *et al.*

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|--|--|
| Studienziel | | |
| 1 | Titel und Zusammenfassung | <i>Off-Label Anwendung von Bedaquilin bei Kindern und Jugendlichen mit multiresistenter Tuberkulose.</i> Ziel der Studie ist die Darstellung von Erfahrungen in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit multiresistenter Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i> , MDR-TB) mit Bedaquilin. |
| 2 | Hintergrund / Rationale | Es bestehen viele Herausforderungen in der Behandlung von MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen: Schlechter Zugang zu adäquaten Regimen und Schwierigkeiten in der Etablierung von Laborparametern zur Diagnose. Unerwünschte Ereignisse (UE) durch MDR-TB Therapien sind häufig. Behandlungsoptionen für Kinder und Jugendlichen mit prä-extensiver resistenter Tuberkulose (engl. <i>Pre-extensively Drug Resistant Tuberculosis</i> , pre-XDR-TB) und extensiver resistenter Tuberkulose (engl. <i>Extensively Drug Resistant Tuberculosis</i> , XDR-TB) sind limitiert. |
| Methoden | | |
| 3a | Ein-/Ausschluss-kriterien der Probanden / Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u> Patienten < 18 Jahre MDR-TB inklusive prä-XDR-TB und XDR-TB <u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten mit einer humanen Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion |
| 3b | Methoden der Rekrutierung | Patienten aus einem Programm von <i>Ärzte ohne Grenzen</i> in Südafrika, Tadschikistan, Usbekistan, und dem nationalen Tuberkulose (TB)-Programm in Weißrussland. |
| 4 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Bedaquilin Alle Patienten erhielten die empfohlene Dosis für Erwachsene: Woche 1 und 2: 4 Tabletten (4x 100 mg = 400 mg) oral, einmal täglich Anschließend 6 Monate: 2 Tabletten (2x 100 mg = 200 mg) oral, dreimal pro Woche Ein 10-jähriges Mädchen (35 kg Gewicht) erhielt in den ersten 2 Wochen 300 mg täglich In der Sockeltherapie wurde primär Linezolid (96 %) und Clofazimin (96 %) gegeben. Moxifloxacin bekamen 22 % der Patienten und Imipenem intravenös bekamen 15 % der Patienten. |
| 5 | Zielsetzung | Dieser Report beschreibt Erfahrungen mit der Behandlung |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|--|--|
| | | von MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen, die ein Behandlungsregimen mit Bedaquilin erhalten haben. |
| 6 | Zielkriterien | Unerwünschte Ereignisse Erregerfreiheit im Auswurf |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | NV |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | NV |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Interims-Analyse zum 24.02.2017. Finale Analyse nach 24-wöchiger Bedaquilin Therapie. |
| 8 | Zuweisungsmethode (oder: Behandlungs-zuteilung) | Es fand keine Zuordnung in unterschiedliche Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. |
| 9 | Verblindung | Die Studie war einarmig angelegt, daher offen, und weder Studienteilnehmer noch Prüferärzte waren gegenüber der Behandlung verblindet. |
| 10 | Analyseeinheit | NV |
| 11 | Statistische Methoden | NV |
| Resultate | | |
| 12 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | S. Abbildung 4-9 |
| 13 | Aufnahme / Rekrutierung (oder: Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung) | Die Studie wurde zwischen November 2014 und Januar 2017 durchgeführt. |
| a: nach TREND 2004. NV: Nicht verfügbar | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß TREND 2004 dar.

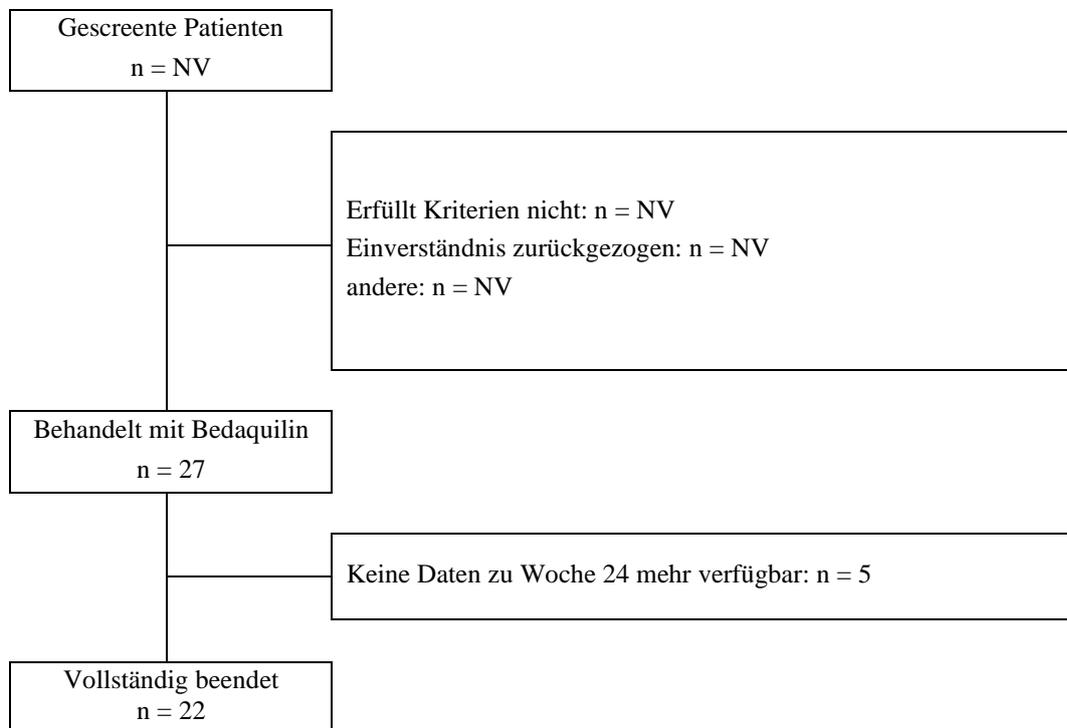


Abbildung 4-9: Patientenfluss in der Studie Achar *et al.*

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C211

Studie: C211

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|-------------------------------|--------|
| Studienprotokoll (33) | |
| Interim SAP C211 (18) | |
| CSR C211 (1) | |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie C211 ist einarmig.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Zu diesem Verzerrungsaspekt können daher keine Aussagen getroffen werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Zu diesem Verzerrungsaspekt können daher keine Aussagen getroffen werden.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Vergleichsarm ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Vergleichsarm ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist nicht randomisiert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Vergleichsarm ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird objektiv und eindeutig erhoben.

Endpunkt: Abklingen der klinischen TB-Symptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Vergleichsarm ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen subjektiv erhobenen und zu bewertenden Endpunkt, bei dem aufgrund der fehlenden Verblindung das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Vergleichsarm ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung des Erregerstatus im Labor ist standardisiert und unterliegt keiner Interpretation.

Endpunkt: Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Randomisierung ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung des Erregerstatus im Labor ist standardisiert und unterliegt keiner Interpretation.

Endpunkt: Rückfälle**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Randomisierung ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung des Erregerstatus im Labor ist standardisiert und unterliegt keiner Interpretation.

Endpunkt: Vorteilhaftes Behandlungsergebnis**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Randomisierung ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der zum Teil aus subjektiv erhobenen und zu bewertenden Komponenten besteht. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Randomisierung ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird zum Teil subjektiv erhoben, bei dem aufgrund der fehlenden Verblindung das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft wird.

Studie: Achar *et al.*

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|-------------------------------|--------------|
| Achar et al._Publikation (2) | Achar et al. |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie von Achar *et al.* ist eine retrospektive Beobachtungsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig. Zu diesem Verzerrungsaspekt können daher keine Aussagen getroffen werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig. Zu diesem Verzerrungsaspekt können daher keine Aussagen getroffen werden.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig und retrospektiv.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig und retrospektiv.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Publikation gibt keine weiteren Informationen zu sonstigen Aspekten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Endpunkt: Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig und retrospektiv.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Publikation ist nicht eindeutig in der Beschreibung der für diesen Endpunkt herangezogenen Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Publikation gibt keine weiteren Informationen zu sonstigen Aspekten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung des Erregerstatus im Labor ist standardisiert und unterliegt keiner Interpretation.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist einarmig und retrospektiv.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Publikation ist nicht eindeutig in der Beschreibung der für diesen Endpunkt herangezogenen Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Publikation gibt keine weiteren Informationen zu sonstigen Aspekten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird zum Teil subjektiv erhoben, bei dem aufgrund der fehlenden Verblindung das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft wird.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
