

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**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. Mai 2020

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	9
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie .....	10
2.3 Endpunkte.....	18
2.3.1 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte .....	19
2.3.2 Weitere Aspekte .....	30
2.4 Statistische Methoden .....	31
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	32
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	33
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	33
3.2 Mortalität .....	41
3.3 Morbidität .....	41
3.4 Lebensqualität .....	41
3.5 Sicherheit.....	41
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	48
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Bedaquilin .....	48
4.2 Design und Methodik der Studie .....	48
4.3 Mortalität .....	52
4.4 Morbidität .....	52
4.5 Lebensqualität .....	55
4.6 Sicherheit.....	55
4.7 Weitere Aspekte .....	56
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	57
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	58
Referenzen .....	60
Anhang .....	62

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis .....	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie C211 .....	11
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention in der Studie C211 für Kohorte 1 .....	16
Tabelle 4:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie C211 .....	18
Tabelle 5:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität .....	19
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	20
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	27
Tabelle 8:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie C211 .....	29
Tabelle 9:	Allgemeine Angaben zu Studie C211 (Kohorte 1) .....	33
Tabelle 10:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie C211 (Kohorte 1).....	34
Tabelle 11:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation zum Datenschnitt 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1).....	36
Tabelle 12:	Bestehende Krankheitssymptomatik zur Screening-Visite (> 10 %); Studie C211 (Kohorte 1) .....	36
Tabelle 13:	Gesamte vorhergehende Anti-TB-Medikation vor Einschluss in Studie C211 (Kohorte 1) .....	37
Tabelle 14:	Sockeltherapie während der gesamten Studienphase; Datenschnitt: 14.11.2017, Studie C211 (Kohorte 1).....	38
Tabelle 15:	Gesamte Begleitmedikation (nicht Anti-TB-Medikation) während der gesamten Studienphase (> 10,0 %); Studie C211 (Kohorte 1), Datenschnitt: 14.11.2017.....	39
Tabelle 16:	Resistenzuntersuchung von Anti-TB-Arzneimittel inklusive Bedaquilin zu Baseline; Studie C211 (Kohorte 1), Datenschnitt: 14.11.2017 .....	40
Tabelle 17:	Zusammenfassung der UE während der 24-wöchigen Behandlungsphase (Bedaquilin + BR) und der gesamten Studiendauer (Behandlungs- + Nach- beobachtungsphase (nur BR)) bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1) .....	41
Tabelle 18:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ während der Behandlungsphase (Bedaquilin + BR) bis Woche 24 und der gesamten Studiendauer (Behandlungs- + Nach- beobachtungsphase (nur BR)) bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1) .....	42
Tabelle 19:	Alle UE, die zum Abbruch der Sockeltherapie führten, während der gesamten Studiendauer bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1).....	44
Tabelle 20:	Alle UE mit Schweregrad $\geq 3$ während der gesamten Studiendauer bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1) .....	45
Tabelle 21:	Alle SUE während der Behandlungsphase (Bedaquilin + BR) bis Woche 24 und der gesamten Studiendauer (Behandlungs- + Nachbeobachtungsphase (nur BR)) bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1).....	45
Tabelle 22:	Alle UE von besonderem Interesse während der gesamten Studiendauer bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1) .....	46

Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR zum Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1) .....	58
Tabelle 24: Erregerfreiheit im Auswurf bis Woche 24. Primäre Analyse; Datenschnitt: 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1).....	62

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Patientenfluss nach Status des Erregernachweises der Kohorte 1, Studie C211.....	34
Abbildung 2: Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit – Interimsanalyse zu Woche 24, Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1).....	63

## Abkürzungsverzeichnis

AFB	Säurefeste Bazillen (Acid-Fast Bacilli)
AUC	Area Under the Curve
BR	Sockettherapie (Background Regime)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MDR-TB	Multiresistente Tuberkulose (Multi-drug-resistant Tuberculosis)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MGIT	Mycobacteria Growth Indicator Tube
mITT	modified Intention-to-Treat
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardized MedDRA Query)
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TB	Tuberkulose
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Hintergrund

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

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

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

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bedaquilin zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Bedaquilin in seiner Sitzung am 5. Mai 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 17. Februar 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Mai 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Bedaquilin (Sirturo®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose bei jugendlichen Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg).



## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Table 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
<b>Studien zum Wirkstoff vom pU</b>				
Studie C211 <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
TMC207TBC2 0001 <sup>2)</sup>	Nein	Nein	Nein	Abgeschlossene Studie, bei der Personen ab 18 Jahren eingeschlossen wurden
TMC207TBC-C4001 <sup>3)</sup>	Nein	Nein	Nein	Abgeschlossene Registerstudie, Personen ab 18 Jahren eingeschlossen
TMC207TBC-C4002 <sup>4)</sup>	Nein	Nein	Unklar	Gemäß Modul 4 ist die Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse sind derzeit nicht vorliegend. Informationen zum Studiendesign oder der eingeschlossenen Patientenpopulation liegen nicht vor.
<b>Studien vorgelegt für den vom pU in Modul 4 beschriebenen Evidenztransfer</b>				
Studie C208 <sup>5)6)</sup>	Ja	Ja	Nein	Kein Evidenztransfer aufgrund unklarer Vergleichbarkeit beider Patientenpopulationen, kurze Beobachtungsdauer der Interimsanalyse
<b>Externe Studien</b>				
STREAM Stage 2 <sup>7)</sup>	Nein	Nein	Nein	Derzeit keine Daten vorliegend: Studienbericht wird gemäß pU zu Ende 2023 erwartet.
Achar et al., 2017 <sup>8)</sup>	Ja	Ja	Nein	Retrospektive Beobachtungsstudie, fehlende Informationen zur Methodik

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante einarmige Studie gemäß EPAR.

<sup>2)</sup> TMC207-C001: Abgeschlossene offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Bedaquilin bei japanischen Personen mit pulmonaler MDR-TB. Es konnten Patientinnen und Patienten ab 20 Jahren an der Studie teilnehmen. Da für die Nutzenbewertung eine Patientenpopulation < 18 Jahre relevant ist, wird auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

<sup>3)</sup> TMC207-C4001: Abgeschlossene prospektive Registerstudie, an der alle Personen teilnehmen konnten, die Bedaquilin erhalten haben. Insgesamt nahmen 5 Personen über 18 Jahre an der Studie teil. Da für die Nutzenbewertung eine Patientenpopulation < 18 Jahre relevant ist, wird auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

<sup>4)</sup> TMC207-C4002: Es wurden keine Unterlagen zur Studie eingereicht. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die Studie für die Nutzenbewertung relevant ist, da Informationen zum Studiendesign und der Patientenpopulation fehlen.

<sup>5)</sup> TMC207-C208: Abgeschlossene doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte und multizentrische Phase-IIb-Studie, in der die antibakterielle Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie (Sockeltherapie = BR) bei neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit pulmonaler MDR-TB mit positivem Sputumabstrich evaluiert wurde.

<sup>6)</sup> Alle relevanten Informationen zur Studie C208 können dem Verfahren von Bedaquilin mit Beschlussfassung vom 04.07.2019 entnommen werden. [4,5,6,7].

<sup>7)</sup> Studie STREAM: Plattformstudie, bei der Personen in vier Behandlungsarmen unterschiedliche Therapieregime erhalten. In die Studie STREAM (The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB) Stage 2 werden Personen ab 15 Jahren eingeschlossen, die in Behandlungsarm C Bedaquilin erhalten haben. Der Studienbericht wird gemäß pU für das vierte Quartal 2023 erwartet.

<sup>8)</sup> Einarmige retrospektive Beobachtungsstudie mit Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren mit MDR-TB, die Bedaquilin + BR für im Median 172 Tagen erhalten haben. Es wurde seitens des pU eine wissenschaftliche Publikation eingereicht [1]. Es fehlen umfassende Angaben zur Methodik, allgemeine Informationen zur Erhebung und Auswertung der Daten, insbesondere zur Auswahl der Personen aus den vier nationalen Behandlungsprogrammen, der Diagnosekriterien sowie der Vergleichbarkeit der Erhebung zwischen den Behandlungszentren

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; EPAR: European Public Assessment Report; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Studie C211 ist eine einarmige Phase-II-Zulassungsstudie, in der die Sicherheit und Verträglichkeit als auch die Pharmakokinetik von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie in Form einer Sockeltherapie bei Kindern und Jugendlichen mit einer pulmonalen multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB) bei untersucht wird.

Der pU nimmt aufgrund eines Evidenztransfers von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zusätzlich Bezug zu Studie C208, einer abgeschlossenen doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten und multizentrischen Phase-IIb-Studie, in der die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie (Sockeltherapie (= Background Regime (BR)) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit pulmonaler MDR-TB mit positivem Sputumabstrich evaluiert wurde. Im Rahmen der vorherigen Nutzenbewertung wurde Bedaquilin ein beträchtlicher Zusatznutzen beschlossen [4,7]. Für detaillierte Information zum Studiendesign der Studie C208 wird auf die Nutzenbewertung vom 15. April 2019 verwiesen [5,6]. Dem Evidenztransfer wird aufgrund folgender Punkte nicht gefolgt: unklare Vergleichbarkeit der Patientenspopulationen und Krankheitssymptomatik zwischen Studie C211 und C208; geringere Beobachtungsdauer der Studie C211 (Interimsdaten bis Woche 24) im Vergleich zu Studie C208 (Studien-dauer 120 Wochen). Für eine ausführliche Beschreibung wird auf die Diskussion verwiesen. Obwohl der Evidenztransfer für die Nutzenbewertung nicht akzeptiert wird, wurde die Operationalisierung der Endpunkte beider Studien in der Nutzenbewertung verglichen.

### **Zur Nutzenbewertung für Bedaquilin herangezogene Studien und Daten**

- Herstellerdossier Modul 3 und 4 zu Bedaquilin [9,10]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie C211 [12,13,14]
- Nutzenbewertung zu Bedaquilin vom 15. April 2019 [5,6] sowie Tragende Gründe und Beschlussfassung vom 4. Juli 2019 [4,7]

## **2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie**

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Bedaquilin basieren auf der Zulassungsstudie C211; Studie und Intervention werden in den Tabelle 2 und Tabelle 3 charakterisiert. Zusätzlich wird Studie C208 herangezogen, die bereits in einer vorherigen Nutzenbewertung bewertet wurde. Genaue Informationen zu Methodik und Ergebnissen siehe vorhergehende Nutzenbewertung und Beschluss [4,5,6,7].

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie C211

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p><b>Studiendesign</b></p> <p>Einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit von Bedaquilin (TMC207) als Teil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der pulmonalen MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 Monaten bis &lt; 18 Jahren, die eine bestätigte oder wahrscheinliche MDR-TB haben. Es sollen insgesamt 60 Personen, mit 15 Personen in den jeweiligen Alterskohorten, eingeschlossen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1: ≥ 12 bis &lt; 18 Jahre</li> <li>• Kohorte 2: ≥ 5 bis &lt; 12 Jahre</li> <li>• Kohorte 3: ≥ 2 bis &lt; 5 Jahre</li> <li>• Kohorte 4: 0 Monate bis &lt; 2 Jahre</li> </ul> <p>Geplant ist Personen zeitgleich in die ersten beiden Kohorten aufzunehmen und anschließend sequentiell Personen in die Kohorten 3 und 4 in Abhängigkeit der Ergebnisse der Interimsdaten zu Sicherheit und Pharmakinetik der Kohorten 1 und 2 einzuschließen.</p> <p>Die Studie besteht aus einer Screening-Phase (Beginn 30 Tage vor Baseline), einer 24-wöchigen offenen Behandlungsphase, bei der die Personen Bedaquilin zusammen mit einer Sockeltherapie erhalten sowie einer 96-wöchigen Follow-up-Phase. Die gesamte Studiendauer (inklusive Behandlung und Follow-up, aber ohne Screening-Phase) soll 120 Wochen betragen. Die Weiterbeobachtung soll auch bei Patientinnen und Patienten stattfinden, die vorzeitig die Therapie mit Bedaquilin abgebrochen bzw. die Sockeltherapie vorzeitig beendet haben. Lediglich Personen, die vorzeitig aus der Studie ausscheiden, sollen nicht weiter nachbeobachtet werden.</p> <p>Bei einer Unterbrechung der Therapie von &gt; 14 Tagen mit der Anfangsdosis bzw. &gt; 30 Tage der Erhaltungsdosis, wird die Therapie ab Tag 0 erneut gestartet. Bei einer kürzeren Unterbrechung schließt die Therapie direkt nach der Unterbrechung an. Ein erneuter Beginn der Therapie nach einer Unterbrechung kann nur einmal erfolgen. Trotz Unterbrechung wird als Baseline der Beginn der Studie angesehen.</p> <p>Patientinnen und Patienten können trotz einer Therapieunterbrechung mit Bedaquilin bzw. der Sockeltherapie weiter nachbeobachtet werden und an den Studienvisiten teilnehmen.</p> <p>Die a priori definierten Interimsanalysen während und zum Abschluss der Behandlungsphase mit Bedaquilin + Sockeltherapie dienen ebenfalls der Untersuchung der Eignung der für Personen ab 18 Jahren zugelassenen Dosis für die Alterskohorte 1 (12 bis 18 Jahre). Die Daten werden durch den pU und durch das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) ausgewertet. Sofern die Ergebnisse der Interimsanalysen und Reviews ergaben, dass die im Protokoll festgelegte Dosis nicht geeignet ist für die Patientenpopulation, sollen erneut 15 Personen in die Studie aufgenommen werden, die eine geeignetere Dosis erhalten sollen.</p> <p>Die Studie ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Interimsdaten liegen bereits für die Kohorten 1 (≥ 12 bis &lt; 18 Jahre entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets) und 2 vor. Eine Rekrutierung in die Kohorten 3 und 4 hat noch nicht begonnen (Stand: 15.02.2020).</p> <p><b>Primäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin während der 24-wöchigen Behandlung in jeder der vier Alterskohorten</li> <li>• Untersuchung der Pharmakokinetik von Bedaquilin während der 24-wöchigen Behandlung in den einzelnen Kohorten und einer Dosisempfehlung der einzelnen Kohorten</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Population</b>	<p><b>Einschlusskriterien (für alle Kohorten)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männliche oder weibliche Patienten, 0 Monate bis &lt; 18 Jahre. Säuglinge müssen mindestens die 37. Schwangerschaftswoche erreicht haben.</li> <li>• Das Gewicht musste bei Studienbeginn 4 kg überschreiten und, basierend auf dem Standard der WHO und dem altersgerechten BMI, innerhalb des 5. und 95. Perzentils für das Patientenalter liegen.</li> <li>• Diagnose einer MDR-TB: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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>Mycobacterium tuberculosis</i> (kulturelle oder molekulare Probe), erhoben bis zu 6 Monate vor Screening mit genotypischem Testverfahren (z. B. GeneXpert) oder phänotypischer Resistenz mindestens gegenüber Rifampicin.</li> <li>○ 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 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<sup>1)</sup>)</li> </ul> </li> <li>• Beginn einer MDR-TB-Therapie zu 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.</li> <li>• Dauerhaftes Absetzen von Rifampicin mindestens 7 Tage vor der Baseline-Visite.</li> <li>• Zustimmung zu einem Test auf HIV, sofern nicht innerhalb eines Monats vor Screening ein HIV-Test durchgeführt wurde und ein Dokument zu Bestätigung der Negativität vorgelegt werden konnte.</li> <li>• Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung zur Bestätigung, dass Zweck und Ablauf der Studie verstanden wurden und die Bereitschaft besteht, an der Studie teilzunehmen.</li> <li>• 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.</li> <li>• Sexuell aktive Jungen müssen während der MDR-TB-Behandlung sowie 3 Monate nach Beendigung der Bedaquilin-Therapie mindestens ein Kondom benutzen.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebenserwartung unter 6 Monaten.</li> <li>• Patientinnen/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 die Patientin / den Patienten zu einem ungeeigneten Kandidaten für eine klinische Studie macht.</li> <li>• Schwangere oder stillende Mädchen oder solche, die während oder 6 Monate nach Einnahme von Bedaquilin schwanger werden möchten.</li> <li>• Positiver HIV-Test zu Beginn oder einen Monat vor Screening.</li> <li>• Patientinnen/Patienten mit komplizierten oder schweren extrapulmonalen Manifestationen der TB, einschließlich TB-Meningitis. Adenopathie oder Adenitis sind keine Ausschlusskriterien</li> <li>• Patientinnen/Patienten mit erheblichen Herzrhythmusstörungen, die Medikamente erfordern.</li> <li>• Patientinnen/Patienten mit den folgenden EKG-Auffälligkeiten beim Screening:</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Deutliche Verlängerung des QT-/QTc-Intervalls, z. B. Bestätigung des nach Fridericia korrigierten QT-Intervalls (QTcF) &gt; 460 ms.</li> <li>○ Pathologische Q-Wellen (definiert als &gt; 40 ms oder Tiefe &gt; 0,4 bis 0,5 mV).</li> <li>○ Nachweis von ventrikulärer Vor-Exzitation.</li> <li>○ Hinweise auf vollständigen oder unvollständigen Links- oder Rechtsschenkelblock im EKG.</li> <li>○ Nachweis eines atrioventrikulären Blocks zweiten oder dritten Grades.</li> <li>○ Intraventrikuläre Leitungsverzögerung mit QRS-Dauer &gt; 120 ms.</li> <li>○ Bradykardie definiert als eine Herzfrequenz, die ungewöhnlich niedrig für die Altersgruppe ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 90 bpm für Neugeborene &lt; 3 Monate;</li> <li>▪ &lt; 80 bpm von 3 bis 6 Monate;</li> <li>▪ &lt; 70 bpm von 6 Monaten bis zu einem 1 Jahr;</li> <li>▪ &lt; 60 bpm von 1 bis 3 Jahre;</li> <li>▪ &lt; 50 bpm von 3 bis 18 Jahre.</li> </ul> </li> <li>● Eine oder mehr der folgenden Toxizitäten zum Zeitpunkt des Screenings definiert gemäß der Toxizitätstabelle für Erwachsene der DMID: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Niedriger Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Wert <math>\geq</math> Grad 2 (korrigiert um Albumin).</li> <li>○ Bilirubin &gt; 1,5 x ULN oder ein CTCAE <math>\geq</math> Grad 3 bei einem der anderen vom Protokoll geforderten Labortests zur Zeit des Screenings oder 30 Tage vor Baseline.</li> <li>○ ALT- und/oder AST-Level <math>\geq</math> 3,0 x ULN (CTCAE-Grad 3) bei der ersten Evaluation im Rahmen des Screenings.</li> <li>○ Patientinnen/Patienten mit erhöhtem ALT- und/oder AST-Level (bei der ersten Evaluation im Rahmen des Screenings) (&gt; 1,5 x ULN und &lt; 3,0 x ULN) könnten geeignet sein. Die Feststellung der Eignung basiert auf dem zweiten Screening von ALT/AST: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wenn die zweite Bestimmung von ALT und/oder AST einen Anstieg von &lt; 30 % im Vergleich zum ersten Wert zeigte, konnte die Patientin / der Patient eingeschlossen werden und die Bedaquilin-Behandlung starten.</li> <li>▪ Wenn die zweite Bestimmung von ALT und/oder AST einen Anstieg von <math>\geq</math> 30 % im Vergleich zum ersten Wert zeigte, wurde die Patientin / der Patient nicht eingeschlossen.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>● Patientinnen/Patienten, mit einem gegenwärtigen oder früheren Alkohol- oder Drogenkonsum, der nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals die Sicherheit oder die Einhaltung des Studienprotokolls beeinflussen kann.</li> <li>● Patientinnen/Patienten mit einer bekannten oder vermuteten Überempfindlichkeit oder schwerwiegenden unerwünschten Reaktion auf die Studienmedikation Bedaquilin.</li> <li>● Patientinnen/Patienten, die bis zu 8 Wochen vor Studienstart in einer anderen klinischen Studie behandelt wurden.</li> <li>● Patientinnen/Patienten, die zuvor, im Rahmen einer klinischen Studie, eine Behandlung mit der Studienmedikation Bedaquilin erhalten haben.</li> <li>● Einnahme einer unerlaubten Begleittherapie.</li> <li>● Patientinnen/Patienten, die basierend auf der Bewertung ihrer pulmonalen Erkrankung einen chirurgischen Eingriff zur Behandlung der TB innerhalb der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin benötigen.</li> <li>● eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nach der Schwartz-Formel zum Screening.</li> <li>● Hämaturie (d. h., mehr als 4 RBC/HPF) zum Screening oder innerhalb von 30 Tagen vor Baseline.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>Die vorliegende Bewertung basiert auf der in der Fachinformation [11] benannten Patientenpopulation (Kohorte 1).</p> <p><u>Kohorte 1 (N = 15)</u> Patientinnen und Patienten zwischen <math>\geq</math> 12 bis &lt; 18 Jahren</p>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Orte der Studiendurchführung</b> Russland, Südafrika, Philippinen</p> <p><b>Zeitraum der Durchführung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening erste/r Patient/in: 04.05.2016</li> <li>• Erste/r Patient/in, erste Visite: gemäß clinicaltrials.gov 03.05.2016</li> <li>• Letzte/r Patient/in, letzte Visite: noch ausstehend</li> <li>• Datenschnitt für Kohorte 1 mit Daten zu Woche 24: 14.11.2017</li> <li>• Finale Analyse geplant, sobald alle Personen der Kohorte 4 die Studie abgeschlossen haben: 2025 oder später.</li> </ul>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin während einer 24-wöchigen Behandlung in den 4 Kohorten.</li> <li>• Evaluierung der Pharmakokinetik von Bedaquilin während einer 24-wöchigen Behandlung in den einzelnen Kohorten sowie zur Untersuchung einer Dosisempfehlung für jede Kohorte.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Behandlungsergebnisses bei bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler MDR-TB während der 24-wöchigen Behandlungsphase in jeder Alterskohorte inklusive: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anhaltende klinische Heilung (definiert als der Anteil an Personen mit vorteilhaftem Behandlungsergebnis (= u.a. Behandlung beendet und gemäß ärztlichem Prüfpersonal sind alle Symptome und Krankheitszeichen abgeklungen)) zu Woche 24</li> <li>○ Beendigung der TB-Therapie</li> <li>○ Zeit bis zur ersten bestätigten Kulturkonversion, Konversion des Sputumabstriches und anderer mikrobiologischer Proben</li> </ul> </li> <li>• Resistenzentwicklung</li> <li>• Bewertung der Pharmakokinetik-/Pharmakodynamik-Zusammenhänge in Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit von Bedaquilin während einer 24-wöchigen Behandlungsphase in jeder Alterskohorte.</li> <li>• Bewertung der Adhärenz und des Geschmacks der Tablettenformulierung.</li> <li>• Bewertung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie (BR) bestehend aus MDR-TB-Arzneimitteln bei bestätigter oder wahrscheinlicher MDR-TB über 120 Wochen nach Baseline <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inklusive Beobachtung des Überlebens bei vorzeitigem Studienabbruchern und vorzeitigem Abbruch von Studienprozeduren</li> <li>○ UE</li> <li>○ Klinische Laboruntersuchungen</li> <li>○ Physiologische Untersuchungen</li> <li>○ Elektrokardiogramm</li> <li>○ Untersuchung des Hörvermögens</li> <li>○ Röntgen-Thorax</li> <li>○ Liquor cerebrospinalis</li> <li>○ Sehschärfe</li> <li>○ Alkoholeinnahme</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der MIC in Isolaten von positiven Kulturen von Kindern und Jugendlichen mit einer bestätigten MDR-TB.</li> <li>• Untersuchung einer Resistenzentwicklung zu Arzneimitteln eingesetzt in der Sockeltherapie.</li> </ul>



Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung des Durchgangs von Bedaquilin in die Zerebrospinalflüssigkeit von Kindern und Jugendlichen ohne eine Kontraindikation für eine Lumbalpunktion, die diese Post-Baseline als Teil der Standardtherapie benötigen</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Eine Auswertung/Darstellung anhand der unten genannten Subgruppen ist vorgesehen für die Endpunkte „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“, „Erregerfreiheit im Auswurf“, „Gesamtmortalität“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Länder</li> <li>• Baseline-Kavitation (Keine Kavitation oder Kavitation &lt; 2 cm, Kavitation ≥ 2 cm in einer Lunge, Kavitation ≥ 2 cm in beiden Lungen)</li> <li>• Baseline-Ausmaß der Resistenz gegen Stränge des <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li> <li>• Pyrazinamid-Ansprechen (auf Grundlage einer pncA-Gensequenzierung im Zentrallabor)</li> <li>• Anzahl an aktiven BR-Arzneimitteln zu Baseline (auf Grundlage von Untersuchungen im Zentrallabor)</li> <li>• Abnormale Albuminkonzentration zu Baseline</li> <li>• BMI zu Baseline (&lt; 18; [18, 20[; [20, 25[; ≥ 25)</li> <li>• Mittlere Zeit bis zum MGIT-Signal (Tage) zu Baseline (≤ 6; ]6, 12[; ]12, 18[; ]18, 42[; 42)</li> <li>• AFB-Score zu Baseline</li> <li>• Bedaquilin-MIC zu Baseline</li> <li>• Clofazimin-MIC zu Baseline</li> </ul>

<sup>1)</sup> Es werden 10 Fragen (ja = 1 Punkt, nein = 0 Punkte) zu Betreuungsverhältnis, Symptomen, Diagnose einer TB, Häufigkeit und Ort des Kontakts mit der exponierten Person abgefragt. Der Maximalwert kann 10 Punkte betragen. Bei ≥ 4 Punkten wird von einer klinisch relevanten Exposition ausgegangen. Darüber hinaus wird ein exponierter Kontakt definiert, wenn 2 Signalfragen (exponierte Person im gleichen Haushalt lebend und das Kind / den Jugendlichen jeden Tag sehend) mit ja beantwortet werden und die exponierte Person mit einer TB innerhalb der letzten 12 Monate diagnostiziert wurde.

Abkürzungen: AFB: Säurefeste Bazillen; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; bpm: beats per minute; BR: Sockeltherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; IGRA: Interferon-Gamma-Release Assay; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube; MIC: Minimal Inhibitory Concentration; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBC/HPF: Red Blood Cells Per High-Power Field; TB: Tuberkulose; ULN: Upper Limit of Normal; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

### Relevante Protokolländerungen zu Studie C211

Zum Protokoll der Studie C211 (Originalprotokoll vom 30. Oktober 2014) gab es insgesamt 4 Protokolländerung, von denen zwei vor der ersten Visite der ersten Patientin bzw. dem ersten Patienten (Amendment 1 am 18. Dezember 2014, Amendment 2 am 25. April 2016) und zwei nach der ersten Visite vorgenommen wurden. Es werden nur die relevanten Protokolländerungen nach der ersten Visite der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten dargestellt.

#### Amendment 3 vom 7. Dezember 2016 (Einschluss erste/r Patient/in am 4. Mai 2016)

- Zusätzliche Sicherheitsanalysen auf Wunsch der FDA (U. S. Food and Drug Administration) und nach Diskussion mit pädiatrischen Nephrologen:
  - Urinalysen;
  - Algorithmus für eine verbindliche nephrologische und urologische Konsultation;
  - Abdominale oder renale Ultraschalluntersuchung zur Untersuchung einer vorhandenen oder kortikomedullären Mineralisation, falls eine persistierende Hämaturie diagnostiziert wurde;
  - Definition einer klinisch signifikanten Änderung der Nierenfunktion.

- Sofern ein Ergebnis durch Testung mittels GeneXpert oder eine phenotypische Resistenztestung („drug-susceptibility testing“) von einer Tuberkulose (TB) behandelnden Klinik < 6 Monate vor der Screening-Visite verfügbar ist, kann diese für den Einschluss von Patientinnen und Patienten verwendet werden.
- Zusätzlich wurde klargestellt, dass eine induzierte Sputumprobe gegenüber einer Gewinnung mittels Magenspülung für GeneXpert, für den Nachweis von Mykobakterien (Säurefeste Bazillen im Abstrich (AFB-Abstrich)) und für qualitative Kulturen präferiert wird. Falls nur einzelne Proben verfügbar sind, sollten mukoide oder mukopurulente Proben (blutverfärbte Proben sind ebenfalls akzeptabel) für GeneXpert, für den den Nachweis von Mykobakterien und für qualitative Kulturen eingesetzt werden.
- Eine Sputumgewinnung am Morgen wird bevorzugt.
- GeneXpert soll mit allen Baseline-Proben (und nicht nur an einzelnen Proben) gewonnen werden.
- Änderungen der Ausschlusskriterien:
  - Personen mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Schwartz-Formel) zum Screening werden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.
  - Personen mit einer Hämaturie (u. a. > 4 RBC/HPF) zum Screening-Zeitpunkt oder innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss werden von der Studie ausgeschlossen.

#### Amendment 4 vom 13. Juni 2017 (Einschluss erste/r Patient/in am 4. Mai 2016)

- Ergänzung eines hepatischen Sicherheitsmonitorings, da zwei potentielle hepatotoxische Fälle während der Studie aufgetreten sind.
- Möglichkeit der erneuten Einnahme von Bedaquilin nach mindestens 14-tägiger Einnahmepause, sofern diese medizinisch gerechtfertigt ist und nach gemeinsamer Überprüfung mit dem pU.
- Möglichkeit des Einsatzes einer verkürzten Sockeltherapie gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Patientinnen und Patienten mit einer unkomplizierten MDR-TB nach lokalem Therapiestandard.

*Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie C211 für Kohorte 1*

Intervention
<p><b>Bedaquilin</b> Kohorte 1 (≥ 12 bis &lt; 18 Jahren)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 1 und 2: 4 Tabletten (4x 100 mg = 400 mg) oral, einmal täglich</li> <li>• Woche 3 bis 24: 2 Tabletten (2x 100 mg = 200 mg) oral, dreimal pro Woche</li> </ul> <p>Sofern eine längere Unterbrechung der Therapie notwendig wird, soll der Visitenplan bei Tag 1 neu gestartet werden. Eine längere Unterbrechung ist definiert als &gt; 14 Tage Unterbrechung der Bedaquilin-Therapie während der Einnahme der Anfangsdosis (Woche 1 und 2) oder bei Unterbrechung der Behandlungsphase für &gt; 30 Tage während der Erhaltungsphase. In beiden Fällen sollte die Behandlung ab Tag 1 (Beginn mit der Einnahme der Anfangsdosis für 2 Wochen) neu begonnen werden.</p>
<p><b>Sockeltherapie (BR)</b></p> <p>Die Auswahl der Sockeltherapie soll in Einklang mit der WHO-Leitlinie [18], den nationalen Behandlungsprogrammen und dem aktuellen Behandlungsstandard erfolgen. Bedaquilin soll nur in Kombination mit mindestens drei Arzneimitteln erfolgen, bei denen sich das Patientenisolat in vitro als empfindlich erwiesen hat. Sofern keine In-vitro-Ergebnisse der Resistenztests verfügbar sind, sollen mindestens vier andere Arzneimittel, die vermutlich gegen das Patientenisolat empfindlich sind, eingesetzt werden. Die</p>



### Intervention

Sockeltherapie kann abhängig von Laborergebnissen, klinischem Verlauf der Erkrankung, Liefermangel der Arzneimittel und Toxizität bzw. Toleranz modifiziert werden.

Die Einnahme von Bedaquilin und der Sockeltherapie soll unter direkter Überwachung stattfinden (directly observed therapy).

Die genaue Behandlungsanweisung wird in einem separaten Dokument für das ärztliche Prüfpersonal beschrieben.

Start einer MDR-TB-Behandlung innerhalb von 8 Wochen vor Studienbeginn oder zu Baseline ist mit folgenden Einschränkungen gestattet:

- 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.

#### Lange Sockeltherapie

Alle Personen mit positivem Ergebnis der Kulturproben, die eine lange Sockeltherapie erhalten, sollen für mindestens 52 Wochen nach Kulturkonversion weiterbehandelt werden.

#### Verkürzte Sockeltherapie

Mit dem Amendment vom 13.06.2017 wurde als weitere Option eine verkürzte Sockeltherapie von 36 bis 44 Wochen im Gegensatz zur 52-wöchigen Standardsockeltherapie eingeführt. Gemäß pU orientiert sich die Behandlung an der WHO-Leitlinie [18]. Diese besteht aus einer intensiven Phase, die 16–24 Wochen betragen soll und einer anschließenden 20-wöchigen kontinuierlichen Phase.

Es soll zunächst eine intensive Behandlung von 16 Wochen durchgeführt werden. Bei einer Kulturkonversion soll anschließend eine kontinuierliche Behandlung für 20 Wochen, bei fehlender Kulturkonversion jedoch eine weitere intensive Behandlung von höchstens 8 Wochen durchgeführt werden.

Als Arzneimittel für die intensive Phase werden genannt: Levofloxacin, Kanamycin, Prothionamid, Clofazimin, hoch dosiertes Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol; und für die Erhaltungsphase: Levofloxacin, Clofazimin, Pyrazinamid und Ethambutol.

Eine verkürzte Sockeltherapie kann bei Patientinnen und Patienten mit einer möglichen MDR-TB eingesetzt werden. Einsatz ist ebenfalls bei einer unkomplizierten MDR-TB möglich, die definiert ist als Rifampicin-resistente MDR-TB, oder bei einer nicht mit Zweitlinien-Arzneimitteln behandelten MDR-TB und bei Ausschluss oder Unwahrscheinlichkeit einer Resistenz auf Fluorchinolone und injizierbare Zweitlinien-Arzneimittel.

#### **Nicht erlaubte Begleitmedikation**

- Systemischer Einsatz von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren<sup>1)</sup> (u. a. Azolantimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol; Ketolidantibiotika wie Telithromycin und Macrolidantibiotika)
- Systemischer Einsatz von starken CYP3A4-Induktoren<sup>1)</sup> (u. a. Phenytoin, Carbamazepin, Pheno-barbital, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifampicin, systemische Mehrfachdosierung von Dexamethason)
- Delamanid
- Einsatz einer ART bei Post-Baseline HIV-diagnostizierten Personen *mit Ausnahme von*:
  - Dreifaches Therapieregime bestehend aus NRTI: Zidovudin, Lamivudin und Abacavir;
  - auf Nevirapin basierendes Regime bestehend aus Nevirapin in Kombination mit NRTI
 Das ärztliche Prüfpersonal soll die Vor- und Nachteile der ART in Zusammenhang der Koinfektion mit MDR-TB untersuchen.
- Arzneimittel, durch die eine QT-Zeit-Verlängerung<sup>2)</sup> möglich ist, wie beispielsweise:
  - Neuroleptica: Phenothiazin, Thioridazin, Haloperidol, Chlorpromazin, Trifluoperazin, Pericyclin, Prochlorperazin, Fluphenazin, Sertindol, Pimozid
  - Azithromycin
  - Quinolon-haltige Antimalariamittel (u. a. Chloroquin, Quinacrin)
  - MXF (während der Applikation von Bedaquilin + 1 Monat nach der letzten Einnahme von Bedaquilin)
  - Clofazimin (mit Ausnahme von Personen, die eine verkürzte Sockeltherapie mit Clofazimin, erhalten)

Intervention
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tricyclische Antidepressiva, inklusive Amitriptylin, Dexepin, Desipramin, Imipramin und Clomipramin</li> <li>○ Prokinetisches Cisaprid</li> <li>○ Nicht-sedierende Antihistaminika Astemizol, Terfenadin</li> <li>○ Declamanid<sup>2)</sup></li> <li>• Arzneimittel, die in Verdacht stehen muskuläre Schäden (Myopathien) auszulösen<sup>2)3)</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Griseofulvin</li> <li>○ Statine</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b> Alle verschriebenen und nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die bereits vor Beginn der Studie eingenommen wurden, können weiterhin eingesetzt werden mit Ausnahme der oben beschriebenen nicht erlaubten Begleitmedikation.</p>

<sup>1)</sup> Es handelt sich bei den Beispielen nicht um eine vollständige Aufzählung aller CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren. Das ärztliche Prüfpersonal sollte die Fachinformation von Bedaquilin lesen und, sofern notwendig, Rücksprache mit dem pU halten.

<sup>2)</sup> Die Arzneimittel dürfen innerhalb von sieben Tagen sowie bei Declamanid 8 Wochen vor Therapiebeginn mit Bedaquilin nicht eingenommen werden, andernfalls wird die Patientin / der Patient aus der Studie ausgeschlossen.

<sup>3)</sup> Die Arzneimittel dürfen 30 Tage nach Beenden der Einnahme von Bedaquilin erneut eingenommen werden.

Abkürzungen: ART: Antiretrovirale Therapie; NRTI: Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO Weltgesundheitsorganisation.

## 2.3 Endpunkte

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen für den Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ durchgeführt.

Tabelle 4: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie C211

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Gesamtüberleben <sup>1)</sup>	Mortalität	Ja	Ja
Vorteilhaftes Behandlungsergebnis <sup>2)</sup>	Morbidität	Ja	Ja
Abklingen der klinischen TB-Symptomatik <sup>3)</sup>	Morbidität	Ja	Ja
Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf <sup>4)5)</sup>	Morbidität	Ja	Unklar
Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf <sup>3)5)</sup>	Morbidität	Ja	Unklar
Rückfall <sup>4)5)6)</sup>	Morbidität	Nein	Unklar
Unerwünschte Ereignisse <sup>7)8)9)</sup>	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Der Endpunkt wird als Sicherheitsendpunkt in der Studie C211 erfasst.

<sup>2)</sup> Kombiniertes Endpunkt bestehend aus Beendigung der TB-Therapie (für die Interimsanalyse zu Woche 24) und Abklingen der klinischen TB-Symptomatik und bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf, sofern auswertbar.

<sup>3)</sup> Die Beurteilung der TB-Symptome orientiert sich an einem „Consensus Statement“ und wird durch das ärztliche Prüfpersonal beurteilt.

- <sup>4)</sup> Der Endpunkt wird durch ein standardisiertes automatisiertes Laborverfahren (MGIT) bei Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten MDR-TB und MGIT-auswertbaren Proben. MGIT-auswertbare Proben waren definiert als Erregerstatus (MGIT-Ergebnis) nicht negativ zu Baseline bzw. nach Baseline liegt ein bestätigter positiver Erregernachweis (d. h. zwei konsekutive positive MGIT-Ergebnisse) vor. Durch die Operationalisierung werden Personen mit einer wahrscheinlichen MDR-TB nicht erfasst, da bei diesen Personen ein Erregernachweis zu Baseline und im weiteren Studienverlauf nicht möglich ist.
- <sup>5)</sup> Die Erregerfreiheit ist aufgrund der nicht mehr vorhandenen Ansteckungsgefahr Voraussetzung für eine Aufhebung der Isolierung. Die Dauer der Isolierung hat einen Einfluss auf die Lebensqualität und ist patientenrelevant. Die Isolierung kann jedoch auch von anderen Faktoren/Komorbiditäten abhängen. So wurden beispielsweise keine entsprechenden Daten zur Hospitalisierung und der Lebensqualität selbst vorgelegt, weshalb abschließend die Bedeutung des Endpunkts zur Isolation nicht geklärt werden kann.
- <sup>6)</sup> Ein Rückfall liegt vor, wenn eine Patientin oder ein Patient einen bestätigten Erregernachweis (zwei positive konsekutive Proben) oder einen einmaligen positiven Kulturnachweis, sofern die Studie im Anschluss abgebrochen wird, nach vorheriger bestätigter Kulturkonversion aufweist. Dieser Endpunkt wird bereits durch den Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ abgedeckt, da alle positiven Fälle nach vorheriger Kulturkonversion als nicht-erregerfrei überschrieben werden.
- <sup>7)</sup> Die Endpunkte „Sehschärfe“ und „Hörvermögen“ werden im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst.
- <sup>8)</sup> Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.
- <sup>9)</sup> Primärer Endpunkt zu Woche 24.

Abkürzungen: MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TB: Tuberkulose.

### 2.3.1 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (s. Tabelle 4) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 5–7.

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Studie C211</b> Der Endpunkt wird als Sicherheitsendpunkt erfasst. Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Falls die/der Studienteilnehmende lebt oder ihr/sein Gesundheitszustand unbekannt ist, werden die Daten auf Basis des letzten dokumentierten Datums, zu dem die Person lebt, zensiert. Bei Patientinnen und Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrechen und die Einverständniserklärung nicht entzogen wird, soll der Lebend-Status bis Woche 120 nach Baseline weiterhin abgefragt werden (persönlich, per E-Mail oder Telefonanruf bei einem Familienmitglied oder Ärztin/Arzt). Bei Personen, die die Einverständniserklärung entziehen, wird zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert.</p> <p><b>Studie C208</b> Der Endpunkt wurde vergleichbar wie in der Studie C211 erfasst.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Gemäß Protokoll wird die Gesamtmortalität regelmäßig als Sicherheitsendpunkt von Baseline bis Woche 120 überprüft. Falls Personen in der Studie bleiben, aber nicht an den Untersuchungen teilnehmen, wird der Lebend-Status alle 6 Monate bis Woche 120 erhoben.</p> <p><b>Analyseverfahren und Analysepopulation</b> Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt vom 14.11.2017.</p>

Endpunktkategorie Mortalität	
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, <u>der Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung aufgrund der Patientenrelevanz dargestellt.</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; ITT: Intention-to-Treat.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
<b>Endpunkt</b>	<b>Abklingen der klinischen Tuberkulose-Symptomatik</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Studie C211</b> Das Abklingen der TB-Symptomatik wird durch das ärztliche Prüfpersonal erhoben und ist Bestandteil des kombinierten Endpunktes „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“. Während des Screenings wird die Anamnese der Patientin / des Patienten aufgenommen, die u. a. auch Anzeichen und Symptome einer TB umfasst. Während der Studie findet eine umfassende TB-Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal statt. Es wird auf das Vorhandensein 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. Es sollen auch, sofern möglich, radiologische Untersuchungen bewertet werden. Das ärztliche Prüfpersonal dokumentiert, ob die TB-Symptome „nicht abgeklungen“, „teilweise abgeklungen“ oder „vollständig abgeklungen“ sind.</p> <p><b>Studie C208</b> Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Woche 4, 12, 24 und 120.</p> <p><b>Auswertung und Auswertestrategie</b> Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt 14.11.2017 zu Woche 24.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist nur zum Teil nachvollziehbar. Die Beurteilung unterschiedlicher TB-Symptome werden klinisch vom ärztlichen Prüfpersonal eingeschätzt und zusammengefasst in 3 Ausprägungen. Eine genaue Darstellung, wie die Symptome bzw. Untersuchungen einzuschätzen und in die 3 Ausprägungskategorien einzuordnen sind, wird nicht angegeben. Auch eine detaillierte Beschreibung der Symptome bzw. Untersuchungen konnte im Studienprotokoll nicht identifiziert werden.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b> Typische Symptome einer TB und deren Verbesserung bzw. Verschlechterung gelten per se als patientenrelevant. Die Einschätzung, ob die TB-Symptomatik abklingt, erfolgt nicht durch die Patientin / den Patienten selbst, sondern durch das ärztliche Prüfpersonal in Orientierung an ein Consensus Statement [15]. Das Abklingen der TB-Symptomatik wird auch von der WHO als ein relevantes Kriterium für eine Heilung definiert [16]. Die Erhebung nach vorge-</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>gebenen Kriterien durch das ärztliche Prüfpersonal erscheint plausibel, jedoch werden die für die Beurteilung eingesetzten Symptome und Untersuchungen nicht vollständig beschrieben. Auch war eine separate Auswertung nach Symptomen nicht vorgesehen. Es bleiben zusätzlich Unklarheiten bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts. Das Ergebnis wird eingeteilt in „nicht abgeklungen“, „teilweise abgeklungen“ oder „vollständig abgeklungen“, wobei die Kriterien nicht genannt werden, bei welchen bzw. ab wie vielen Symptomen man von einer teilweisen, vollständigen oder keiner abgeklungenen Symptomatik ausgehen kann. Für eine umfassende Bewertung ist ein längerer Nachbeobachtungszeitraum, als der von 24 Wochen unter Behandlung mit Bedaquilin vorgelegte Datenschnitt vom 14.11.2017, nötig.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Das Abklingen der TB-Symptomatik kann aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung in „nicht abgeklungen“, „teilweise abgeklungen“, „vollständig abgeklungen“ sowie der kurzen Beobachtungsdauer von 24 Wochen nicht nachvollzogen werden. Der Endpunkt wird daher in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf (bestätigte Kulturkonversion)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Studie C211</b></p> <p>Der Endpunkt wird auch als bestätigte Kulturkonversion bezeichnet. Auswertbar ist der Endpunkt bei Personen mit einer bestätigten MDR-TB und mit MGIT-auswertbaren Sputumproben (d. h. Erregerstatus (MGIT-Ergebnis) war nicht negativ zu Baseline bzw. es konnte auch nach Baseline ein bestätigter positiver Erregernachweis (d. h. zwei konsekutive positive MGIT-Proben) festgestellt werden). Es wird die Anzahl an Personen mit bestätigter Erregerfreiheit im Auswurf sowie die Zeit bis zum Erreichen des Endpunkts ausgewertet.</p> <p><u>Sputumgewinnung und mikrobielle Analyse</u></p> <p>Bei älteren Kindern soll, wenn möglich, ausgeworfenes Sputum verwendet werden. Bei Kindern, die dazu gemäß lokalem Behandlungsstandard nicht in der Lage sind, können auch Aspirationen des Magensaftes, nasopharyngales Aspirat, orale Tupfer oder andere respiratorische (u. a. durch hypertonische Kochsalzlösung induziertes Sputum) oder nicht respiratorische Proben, die eine TB-Diagnose ermöglichen, verwendet werden. Induzierte Sputumproben werden gegenüber Aspirationen aus dem Magensaft für GeneXpert, AFB-Abstrich -Nachweise und qualitative Kulturproben bevorzugt.</p> <p>GeneXpert-Tests sollen zu Baseline, anhand der letzten positiven Kultur, bei einer Reinfektion/Rückfall und bei der Visite im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs durchgeführt werden. Für AFB- und Kulturproben sollen jeweils zwei Proben pro Visite entnommen werden. Personen mit zu Baseline negativen AFB-/Kulturproben sollen jeweils 4 und 8 Wochen nach Einschluss erneut getestet werden. Bei zwei konsekutiven negativen Proben sind weitere mikrobielle Probensammlungen nicht notwendig, außer diese sind klinisch indiziert oder entsprechen dem lokalen Versorgungsstandard.</p> <p>Bei Personen, die bereits zu Beginn positive AFB- und Kulturproben haben, werden mikrobiologische Proben monatlich bis zum Studienende gesammelt. Bei Personen mit einer möglichen MDR-TB mit kultur-negativen Proben soll versucht werden, AFB-Abstrich/Kulturproben und Proben für GeneXpert monatlich für mindestens 2 Monate bzw. in Übereinstimmung mit den lokalen Behandlungsstandards und zu jedem zusätzlichen Zeitpunkt bei einer klinischen oder radiologischen Verschlechterung zu sammeln.</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p><b><u>Erregerfreiheit im Auswurf</u></b> Der Endpunkt ist definiert als 2 aufeinanderfolgende negative mikrobiologische Kulturen aus dem Auswurf. Die Auswurfproben müssen in einem Abstand von mindestens 25 Tagen gewonnen werden. Falls innerhalb des Zeitfensters weitere Proben gewonnen wurden, sollten diese ebenfalls negativ (bzw. kontaminiert oder fehlend; siehe statistische Analyseverfahren) sein. Sofern im weiteren Verlauf durch nachfolgende Tests erneut ein bestätigter positiver Erregernachweis vorliegt, wird der vorhergehende negative Befund überschrieben. Ein positiver Erregernachweis ist definiert als zwei aufeinanderfolgende positive Befunde bzw. ein positiver Befund bei darauffolgendem vorzeitigen Studienabbruch. Der Erregernachweis erfolgt durch ein standardisiertes Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur (MGIT). Neben der Auswertung anhand MGIT-auswertbarer Proben, wird zusätzlich eine Auswertung mittels AFB-Abstrich durchgeführt. Konversion bei AFB-Abstrichen ist definiert als zwei negative konsekutive Abstriche bei Personen mit bestätigter TB und bei denen AFB-Abstriche entnommen und ausgewertet werden können. Die Auswurfproben müssen in einem Abstand von mindestens 25 Tage innerhalb des Analysefensters gewonnen werden.</p> <p><b><u>Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf</u></b> Neben der Anzahl an Personen, die den Endpunkt erreicht haben, wird zusätzlich die Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf angegeben. Falls keine Erregerfreiheit während der Studie bzw. bis zum a priori definierten Datenschnitt bis zum Ende der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin + BR nachgewiesen werden kann, wird bis zum Zeitpunkt der Auswertung zensiert. Dies gilt auch, falls die letzte der beiden konsekutiven Proben beim ersten negativen Befund außerhalb des Auswertungszeitraums liegt. Bei zunächst negativem und im weiteren Verlauf positiven Testergebnis, werden die Personen zu diesem Zeitpunkt als „erregerpositives Testergebnis“ gewertet und die Zeit wird überschrieben.</p> <p><b>Studie C208</b> Der Endpunkt „Zeit bis zur Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf“ wurde seitens pU als patientenrelevanter Endpunkt im Dossier zur Nutzenbewertung in der vergleichbaren Indikation bei Erwachsenen angegeben [5,6]. Die Operationalisierung ist überwiegend vergleichbar mit der der Studie C211. In Studie C208 gilt der Endpunkt „Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf“ bei Vorliegen von zwei negativen konsekutiver Proben mit einem Abstand von 28 Tagen als erfüllt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b> Screening, Baseline, Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 40, 60, 72, 84, 96 und 120.</p> <p><b>Auswertung und Auswertepopulation</b> Die Auswertung erfolgte auf Basis der MGIT-auswertbaren Population mit bestätigter MDR-TB für den Datenschnitt vom 14.11.2017.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b> Der Endpunkt wird nur bei Personen mit einer bestätigten TB ausgewertet werden. Die MGIT-Proben sollten zu Baseline nicht negativ sein bzw. nach Baseline zwei konsekutive positive MGIT-Proben aufweisen, wodurch nur eine Teilpopulation der Studie umfasst ist. Personen mit einer wahrscheinlichen MDR-TB und Personen mit bestätigter MDR-TB zum Einschluss, aber negativen Proben ab Baseline und im weiteren Studienverlauf sind nicht umfasst. Der pU bezieht sich auf das „Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children“. In diesem Statement werden für Forschungszwecke einheitliche Definitionen von klinischen Parametern für beispielsweise Diagnosen oder Endpunkte bestimmt. Bei Kindern ist aufgrund der schwierigen Sputumentnahme ein Erregernachweis schwierig zu bewerkstelligen, weshalb alternative Kriterien zur Diagnose und Behandlungskontrolle einer TB in dieser</p>



**Endpunktkategorie Morbidität**

Patientenpopulation genannt werden [15]. Gemäß Studienprotokoll können bei Kindern und Jugendlichen selbst bei erfolgreicher Entnahme der Sputumproben, diese negativ ausfallen.

In den Leitlinien wird bei älteren Kindern und Jugendlichen der mikrobielle Nachweis im ausgeworfenem bzw. induzierten Sputum empfohlen [3,16] Die Probenentnahme sollte beispielsweise gemäß S2K-Leitlinie bereits ab 6 Jahren versucht werden [3]. Gemäß Studienprotokoll ist eine Probenentnahme und -analyse bei allen teilnehmenden Personen (auch mit einer wahrscheinlichen MDR-TB) zu Baseline und im weiteren Studienverlauf vorgesehen, wenn auch bei einer wahrscheinlichen MDR-TB die Probenentnahme monatlich auf mindestens 2 Monate und bei klinischer und radiologischer Verschlechterung beschränkt ist.

Die Erregerfreiheit im Auswurf gilt gemäß WHO als ein wichtiges Kriterium der Heilung. Heilung ist in der Leitlinie definiert als drei konsekutive negative Kulturproben entnommen mit einem Mindestabstand von 30 Tagen nach der intensiven Phase der Sockeltherapie sowie eine abgeschlossene TB-Behandlung gemäß Nationalem Behandlungsprogramms [16]. In Studie C208 wurden zwei konsekutive negative Kulturproben mit einem Mindestabstand von 28 Tagen definiert. Es bleibt unklar, weshalb in Studie C211 eine Erregerfreiheit im Auswurf anhand zweier konsekutiver negativer Proben mit einem Mindestabstand von 25 Tagen definiert ist.

Die kurze Beobachtungsphase des vom pU eingereichten Datenschnitts zum Abschluss der 24-wöchigen Bedaquilin-BR-Behandlungsphase lässt derzeit keine abschließende Beurteilung des Endpunkts zu. Langzeitdaten wurden nicht eingereicht.

Es handelt sich um einen objektiven Laborparameter, der die Symptomatik der Patientin bzw. des Patienten nicht mitumfasst. Die Patientenrelevanz ist daher nicht abschließend beurteilbar.

Gemäß pU stellt der Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ einen relevanten Parameter für den Evidenztransfer dar. Zusätzlich wird der Endpunkt seitens pU als patientenrelevant angesehen, da die Erregerfreiheit aufgrund der nicht vorhandenen Ansteckungsgefahr eine Voraussetzung für eine Aufhebung der Isolierung sei. Die Dauer der Isolation hat Einfluss auf die Lebensqualität. Daten hierzu oder auch zur Hospitalisierung liegen jedoch nicht vor. Auch hängt die Dauer von weiteren Faktoren ab. Aus diesem Grund ist fraglich, inwieweit der Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ die tatsächliche Isolationsdauer widerspiegeln kann.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Es handelt sich um einen objektiven Laborparameter, der die Symptomatik der Personen nicht miteinschließt. Die Patientenrelevanz ist nicht abschließend beurteilbar.

Es gehen nicht alle in die Studie eingeschlossenen Personen in die Auswertung ein, da der Endpunkt nur bei Personen mit bestätigter MDR-TB und MGIT-auswertbarer Proben ausgewertet wird. Es bleibt unklar, weshalb zwei konsekutiven Proben anstelle von beispielsweise drei konsekutiven Proben (wie von der WHO empfohlen [16]) als ausreichend für das Erreichen des Endpunkts angesehen werden.

Da es sich um ein standardisiertes Verfahren des Nachweises handelt und der Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ als wichtiges Kriterium der Heilung einer TB gemäß WHO angesehen wird [16], wird der Endpunkt trotz Limitationen ergänzend im Anhang dargestellt. Der Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ kann erste Hinweise zur Dauer der Isolation geben und wird in der Nutzenbewertung ebenfalls ergänzend im Anhang dargestellt.

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Vorteilhaftes Behandlungsergebnis</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Studie C211</b> Der Endpunkt wird seitens pU definiert als Anteil an Personen mit „Vorteilhaftem Behandlungsergebnis“ zu Woche 24 und Studienende und wird in Modul 4 auch als „Anhaltende klinische Heilung“ bezeichnet.</p> <p>Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der für die Interimsanalyse zu Woche 24 wie folgt definiert ist:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kriterium 1: Die TB-Behandlung wurde gemäß Behandlungsplan bis Woche 24 abgeschlossen. UND</li> <li>2. Kriterium 2: Das ärztliche Prüfpersonal stellt anhand der TB-Beurteilung keine Anzeichen oder Symptome einer TB-Erkrankung fest (u. a. radiologische, symptomatische Ergebnisse). UND</li> <li>3. Kriterium 3: Die Patientin / Der Patient fällt in eine der folgenden drei mikrobiologischen Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kategorie 1: Es sind mikrobiologische Proben (inkl. Auswurfproben) für das gesamte Analysezeitfenster (für Interimsanalyse bis Woche 24) vorhanden: Es muss eine bestätigte Erregerfreiheit innerhalb des Analysezeitfensters (bis Woche 24 zu den vorgegebenen Erhebungszeitpunkten, siehe Tabelle 8) erreicht werden. Diese ist definiert als zwei aufeinanderfolgende negative Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen gewonnen werden. Die letzte der beiden Kulturen soll innerhalb des Analysezeitfensters liegen, alle Interimskulturen sollen ebenfalls negativ sein. Der Endpunkt „Anhaltende klinische Heilung“ ist nicht mehr erfüllt, sobald nach bestätigter Kulturkonversion erneut ein bestätigter positiver Erregernachweis vorliegt. Das vorherige Ergebnis wird überschrieben und der Befund wird erneut als positiv angesehen. Ein bestätigter positiver Erregernachweis liegt vor bei zwei konsekutiv positiv getesteten Sputumproben oder einem positiven Ergebnis, falls die Patientin / der Patient die Studie vorzeitig abgebrochen hat.</li> <li>○ Kategorie 2: Nach Baseline liegt keine oder nur eine Auswurfprobe vor: Falls die Patientin / der Patient nach Baseline nicht in der Lage ist eine Sputumprobe zu produzieren, wird ein „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ angenommen, sofern die Therapie (für Interimsanalyse bis Woche 24 zu den vorgegebenen Erhebungszeitpunkten) beendet wurde. Bei Vorliegen einer einzigen positiven Post-Baseline-Probe, soll die umfassende TB-Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal im Analysezeitfenster mindestens sechs Monate nach dem positiven Testbefund durchgeführt werden.</li> <li>○ Kategorie 3: Es sind mindestens zwei akzeptable Post-Baseline Sputumproben verfügbar, deren Kulturnachweis negativ für MDR-TB ist, aber die Patientin / der Patient ist nicht in der Lage, Sputum über das gesamte Analysezeitfenster (für Interimsanalyse bis Woche 24 zu den vorgegebenen Erhebungszeitpunkten siehe Tabelle 8) zu produzieren: Der Patientin / dem Patienten wird das Ergebnis „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ zugeordnet, sofern die letzten zwei Kulturen negativ sind und die Patientin / der Patient die Behandlung (in diesem Fall bis Woche 24) abgeschlossen hat.</li> </ul> </li> </ol> <p><b>Studie C208</b> Dieser Endpunkt wurde in der Studie C208 nicht erhoben.</p> <p><b>Beurteilungszeitpunkte</b> Woche 24 und 120.</p> <p><b>Auswertung und Auswertepopulation</b> Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt vom 14.11.2017.</p>



<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung kann nur bedingt nachvollzogen werden. Bezüglich des Kriteriums der mikrobiellen Erregerfreiheit Kategorie 2 bleibt unklar, wie mit einem einzigen positiven Befund und anschließender Beurteilung durch die Ärztin / den Arzt umgegangen werden soll.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b> Beim Endpunkt „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. In dem vom pU zitierten „Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children“ wird angegeben, dass bei Kindern und Jugendlichen neben einer Heilung, die einen Erregernachweis als Bedingung setzt, auch eine mögliche Heilung (gleiche Kriterien wie Heilung ohne Erregernachweis) möglich ist. Dies wird mit der Schwierigkeit der Probenentnahme bei Kindern begründet. [15]. In Kohorte 1 wurden jedoch ältere Personen zwischen 12 und 18 Jahren eingeschlossen. Eine Probenentnahme in dieser Alterskohorte wäre weniger problematisch. Gemäß Studienprotokoll können bei Kindern und Jugendlichen selbst bei erfolgreicher Entnahme der Sputumproben, diese negativ ausfallen.</p> <p>Das als erstes Kriterium des kombinierten Endpunkts definierte erfolgreiche Beenden der TB-Behandlung bis Woche 24 kann nachvollzogen werden.</p> <p>Als zweites Kriterium wird die durch das ärztliche Prüfpersonal festgestellte TB-Symptomfreiheit angegeben. Zur Beurteilung des Endpunkts siehe entsprechenden Abschnitt in der Nutzenbewertung.</p> <p>Beim dritten Kriterium existieren 3 Kategorien für den mikrobiellen Erregernachweis, die den unterschiedlichen Szenarien einer erfolgreichen bzw. nicht-erfolgreichen Sputumentnahme Rechnung tragen sollen. Bei erfolgreicher Sputumentnahme (erste Kategorie) entspricht die Definition der Operationalisierung des Endpunktes „Positiver“ Erregernachweis im Auswurf“. Zur Operationalisierung und Validität siehe Abschnitt zu dem Endpunkt. Die letzten beiden Kategorien adressieren keine oder unregelmäßige Probenentnahme während des Studienverlaufs.</p> <p>Bei der zweiten Kategorie sind Personen umfasst, die keine Sputumprobe produzieren können. Falls doch eine positive Sputumprobe festgestellt wird, soll 6 Monate nach positivem Testbefund eine ärztliche Beurteilung der Symptomatik erfolgen. Unklar bleibt jedoch, ob der Endpunkt „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ trotz positivem Testergebnis als erfüllt angesehen wird, da bei der Interimsanalyse nur bis Woche 24 eine Untersuchung vorgenommen wurde und die ärztliche Beurteilung auch nach diesem Zeitraum liegen kann.</p> <p>Bei der dritten Kategorie wird zwar von zwei konsekutiv negativen Proben ausgegangen, die Probenentnahme erfolgt jedoch nicht kontinuierlich während der Studie. Der Endpunkt gilt trotzdem als erreicht, ohne auf einen zeitlichen Mindestabstand bei der Probenentnahme zu achten. Gemäß pU soll hiermit die Möglichkeit eines mikrobiellen Nachweises bei einer schwierigen Auswertung/Gewinnung von Sputumproben in der Patientenpopulation Rechnung getragen werden.</p> <p>Die Kriterien zum Erfüllen des Endpunkts sind für Personen, bei denen eine Sputumprobe möglich ist, schwieriger zu erfüllen als für Personen, bei denen ein Nachweis im Sputum nur schwer oder nicht möglich ist. Bei dieser Teilpopulation reicht das Erfüllen mindestens der Kriterien 1 und 2 aus. Hierdurch besteht die Gefahr, dass bestimmte Patientenpopulationen in der Studie eher einen Behandlungserfolg zugewiesen bekommen als andere.</p> <p>In Modul 4 wird seitens pU angegeben, dass eine finale Analyse erst zu Woche 120 möglich ist, weshalb die Auswertung der Interimsdaten zu Woche 24 nur einen vorläufigen Hinweis auf die finale Auswertung geben kann.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Der Endpunkt „Abklingen der TB-Symptome beurteilt durch das ärztliche Prüfpersonal“ wird aufgrund der in dem Abschnitt zum Endpunkt beschriebenen Limitationen (nicht nachvollziehbare Operationalisierung) nicht in der Nutzenbewertung dargestellt. Da es ein Hauptkriterium für den kombinierten Endpunkt „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ ist, wird auf eine Darstellung des Endpunktes verzichtet. Zudem kommen Unklarheiten und Limitationen in der Operationalisierung des dritten Kriteriums zum mikrobiellen Erregernachweises hinzu, da Personen mit Problemen bei der Sputumentnahme weniger Kriterien erfüllen müssen, um den kombinierten Endpunkt zu erreichen als Personen, bei denen eine kontinuierliche Sputumentnahme und Auswertung möglich ist.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Rückfall</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Studie C211</b></p> <p>Ein Rückfall liegt vor, wenn ein bestätigter Erregernachweis (zwei positive konsekutive Proben mit einem Mindestabstand von 25 Tagen im Analysezeitfenster) bzw. ein einmaliger positiver Erregernachweis bei darauffolgendem Studienabbruch vorliegt, nachdem die Patientin / der Patient zunächst eine bestätigte Erregerfreiheit vorweisen konnte.</p> <p>Als Rückfall wird ein Nachweis des gleichen <i>Mycobacterium-tuberculosis</i>-Erregers und als Reinfektion eine Infektion mit einem anderen Genotyp angesehen. In Modul 4 wird eine erneute Infektion sowohl mit dem gleichen Erreger als auch mit anderen Genotypen dem Endpunkt „Rückfall“ zugeordnet.</p> <p>Falls eine Person mit dem Status „nicht konvertiert“ die Studie abbricht und zur gleichen Zeit ein Rückfall oder eine Reinfektion auftritt, so wird die Person der Kategorie Rückfall/Reinfektion zugeordnet.</p> <p><b>Studie C208</b></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist ähnlich der Studie C211.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Screening, Baseline, Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 40, 60, 72, 84, 96 und 120.</p> <p><b>Auswertung und Auswertepopulation</b></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der MGIT-auswertbaren Population mit bestätigter MDR-TB für den Datenschnitt vom 14.11.2017.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist zum Teil nachvollziehbar. Unklar bleibt, wie vorgegangen wird bei Personen, bei denen ein Rückfall während der Studie auftrat und am Ende der Beobachtungszeit erneut eine Erregerfreiheit aufwies.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b></p> <p>Der Endpunkt beruht wie der Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ auf einem objektiven standardisierten labordiagnostischen Verfahren (MGIT), das nur bei Personen mit bestätigter TB und MGIT-fähigen Proben erhoben werden kann. Im Gegensatz zum Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ werden die Rückfälle (also bestätigte positive Fälle im Auswurf) nach erfolgreicher Kulturkonversion untersucht. Es bleibt jedoch unklar, ob Rückfälle gezählt werden, wenn im Anschluss erneut eine Erregerfreiheit nachgewiesen werden konnte. Für weitere Informationen zur Operationalisierung und Validität siehe Abschnitt zum Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“.</p> <p>Da beim Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ Personen, die einen Rückfall erleiden, überschrieben werden, gehen Rückfälle indirekt in die Auswertung mit ein, weshalb der Endpunkt „Rückfall“ durch den Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ mitumfasst ist.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der <u>Verkürzung der Krankheitsdauer</u>, der Verlängerung des</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Patientenrelevanz des Endpunkts ist unklar. Rückfälle werden auf Grundlage eines objektiven labordiagnostischen Testverfahrens bestimmt ohne zusätzliche Erhebung von Symptomen.</p> <p>Der Endpunkt „Rückfall“ wird in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, da der Endpunkt aufgrund der ähnlichen Operationalisierung beim Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ mitumfasst ist.</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; AFB: Säurefeste Bazillen; ITT: Intention-to-Treat; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TB: Tuberkulose; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Studie C211</b></p> <p>Jegliche klinisch relevante Änderung wurde als UE dokumentiert. UE werden anhand MedRA-Version 20.0 und als „Treatment emergent adverse events“ codiert und sowohl Systemorganklassen als auch Preferred Terms angegeben. Gemäß Protokoll werden UE und klinische Laborwerte anhand der pädiatrischen DMID-Toxizitätstabelle (November 2007) beurteilt. Schweregrade bei Funktionsstörungen der Schilddrüse, Hörverlust, Arthralgie und Arthritis werden anhand des „Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children des Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis“ beurteilt, da diese nicht durch das DMID abgedeckt sind [3]. In Modul 4 wird zusätzlich eine Schweregradeinteilung nach CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> angegeben.</p> <p>Sofern UE oder Laboruntersuchung der Toxizität Schweregrad 1 oder 2 auftreten bzw. festgestellt werden, können die Patientinnen und Patienten die Studienmedikation weiterhin einnehmen. Bei UE oder Laboruntersuchung der Toxizität Schweregrad 3 oder 4 kann das ärztliche Prüfpersonal einen Abbruch der Einnahme der Studienmedikation veranlassen, falls ein signifikantes Risiko für die Teilnehmende / den Teilnehmenden besteht.</p> <p>UE sollen gemäß der Studienphase (Screening-, Behandlungs-, Follow-up-Phase) berichtet werden.</p> <p>Es werden folgende UE berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle UE</li> <li>• UE die zum Therapieabbruch von Bedaquilin oder BR führen</li> <li>• UE Grad 3 oder 4</li> <li>• SUE</li> <li>• UE, die zum Tod führten</li> </ul> <p>Gemäß Studienprotokoll wurden Todesfälle als UE erfasst.</p> <p>Neben den oben genannten Endpunkten werden im Rahmen der Sicherheitsanalyse zusätzlich folgende Endpunkte erhoben:</p> <p><u>Sehkraft</u> Die Sehkraft wird mit der Snellen-Sehtafel oder mit „Hilco Kids Near Point Reading“-Karten untersucht. Genaue Informationen dazu, ab welchem Alter die Snellen-Sehtafel eingesetzt wird und ab welchem Alter die „Hilo Kids Near Point Reading“-Karten konnten jedoch nicht identifiziert werden.</p> <p><u>Hörvermögen</u> Tests zur Untersuchung des Hörvermögens nach lokalem Standard werden, sofern möglich, bei Personen unter Behandlung mit einer injizierbaren Sockeltherapie</p>

<b>Endpunktkategorie Sicherheit</b>	
	<p>vorgenommen. Verlust des Hörvermögens wird unterteilt in Hörverlust bei Hochfrequenzen, Verlust der Sprachfrequenzen. Zusätzlich wird in unilateral und bilateral eingeteilt.</p> <p><u>UE von besonderem Interesse</u></p> <p>Als UE von besonderem Interesse werden folgende SMQ definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute Pankreatitis (enge und breite B-Terme)</li> <li>• Rhabdomyolyse (Myopathie (enge A-Terme))</li> <li>• Schwere UE der Haut (breite Terme)</li> <li>• Torsades de Pointes / QT-Verlängerung (enge und breite Terme)</li> <li>• Hepatische Dysfunktion (ausgewählte Sub-SMQ) definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alle engen und breiten Terme der Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs</li> <li>○ Alle engen Terme von Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschaden bedingte Erkrankungen</li> <li>○ Konditionierte SMQ</li> <li>○ Alle engen Terme von nicht-infektiöser Hepatitis</li> <li>○ Alle engen Terme von leberbedingten Untersuchungen, Zeichen und Symptome</li> <li>○ Alle engen Terme von leberbedingten Koagulations- und Blutungsstörungen</li> </ul> </li> </ul> <p>In Modul 4 werden als SMQ zusätzlich ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber genannt, wobei keine weitere Definition bzw. Auswahlkriterien definiert werden.</p> <p>Zusätzliche Laboruntersuchungen von Interesse gemäß SAP sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistierende Hämaturie: drei konsekutive Urinalysen, die &gt; 4 RBC/HPF (= Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung) aufweisen</li> <li>• Persistierende Hämaturie und klinisch signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion definiert als eine Verringerung um 30 % der Kreatinin-Clearance berechnet mit der Schwartz-Formel.</li> </ul> <p><b>Studie C208</b></p> <p>Die Operationalisierung ist überwiegend mit der Studie C211 vergleichbar. In Studie C208 wurden zusätzlich ausgewählte Sub-SMQ der hepatischen Dysfunktion (Auflistung siehe oben) als UE von besonderem Interesse sowie persistierende Hämaturie und/oder klinisch signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion als relevante Laboruntersuchungen genannt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>UE sollen im gesamten Studienzeitraum dokumentiert werden.</p> <p><b>Auswertestrategie und Auswertepopulation</b></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt vom 14.11.2017.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Neben der im SAP a priori definierten Schweregradeinteilung nach DMID und bei durch DMID nicht erfassten UE bzw. Laborparametern nach dem „Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children des Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis“ [15] wird in Modul 4 zusätzlich eine Schweregradeinteilung nach CTCAE angegeben.</p> <p>Unklar bleibt die Auswahl an arzneimittelbedingten Leberschäden als UE von besonderem Interesse in Modul 4.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b></p> <p>Die Erhebung der UE ist bis auf die oben genannten Limitationen nachvollziehbar dargestellt. Neben der a priori definierten Schweregradeinteilung nach DMID und dem „Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>Children des Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis“ werden zusätzlich die Schweregradeinteilung nach CTCAE aus Modul 4 dargestellt.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RBC/HPF: Red Blood Cells Per High-Power Field; SAP: Statistischer Analyseplan; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse folgender Endpunkte berücksichtigt:

- Gesamtmortalität
- Sicherheit

Der Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ und „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ wird in dieser Nutzenbewertung im Anhang dargestellt. Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 8.

*Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie C211*

Studienvisite	Screening	Behandlungsphase: Bedaquilin + BR							Nachbeobachtungsphase: BR					
	Tag -30 bis Tag -8	Base-line	Wo. 4	Wo. 8	Wo. 12	Wo. 16	Wo. 20	Wo. 24	Wo. 40	Wo. 60	Wo. 72	Wo. 96	Wo. 108	Wo. 120
Gesamtmortalität <sup>1)</sup>	durchgehend													
Mikrobielle Proben Erregerfreiheit im Auswurf <sup>2)3)</sup> und GeneXpert <sup>3)4)5)</sup> Sammlung mikrobieller Proben <sup>5)6)</sup> AFB-Abstrich und Kulturproben <sup>5)7)</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sicherheit	durchgehend													

<sup>1)</sup> Der Endpunkt wird über die Sicherheit erfasst.

<sup>2)</sup> Endpunkt wird ergänzend im Anhang dargestellt.

<sup>3)</sup> Es können mikrobiologische Untersuchungen (GeneXpert, AFB-Abstrich und Kulturproben) im lokalen mikrobiellen Labor durchgeführt werden.

<sup>4)</sup> Falls GeneXpert nicht verfügbar ist, soll „Genotype MTBDR plus“ als Test verwendet werden. Ergebnisse aus einem TB-Behandlungszentrum können für den Einschluss in die Studie verwendet werden, sofern diese nicht länger als vor 6 Monaten vor der Screening-Visite erhoben wurden. Tests sollen zu Baseline, anhand der letzten positiven Kultur, bei Reinfektion/Rückfall und bei der Visite im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs durchgeführt werden.

<sup>5)</sup> Bei Personen, die bereits zu Beginn positive AFB-Abstriche und Kulturproben haben, werden mikrobiologische Proben monatlich bis zum Studienende gesammelt. In kultur-negativen möglichen MDR-TB-Fällen soll versucht werden AFB-Abstriche, Kulturproben und Proben für GeneXpert monatlich für mind. 2 Monate bzw. in Übereinstimmung mit den lokalen Behandlungsstandards und zu jedem zusätzlichen Zeitpunkt bei einer klinischen oder radiologischen Verschlechterung zu sammeln.

<sup>6)</sup> Bei älteren Kindern soll, wenn möglich, ausgeworfenes Sputum verwendet werden. Bei Kindern, die dazu gemäß lokalem Behandlungsstandard nicht in der Lage sind, können auch Aspirationen des Magensafts, nasopharyngale Aspirate, orale Tupfer oder andere respiratorische (u. a. durch hypertensive Kochsalzlösung induziertes Sputum) oder nicht-respiratorische

Proben, die eine TB-Diagnose ermöglichen, verwendet werden. Induzierte Sputumproben werden gegenüber Aspirationen aus dem Magensaft, sofern möglich, für GeneXpert, AFB-Abstriche und qualitative Kulturproben bevorzugt.

- <sup>7)</sup> Für AFB-Abstriche und Kulturproben sollen jeweils zwei Proben pro Visite entnommen werden. Personen mit zu Baseline negativen AFB-/ Kulturproben sollen jeweils 4 und 8 Wochen nach Einschluss erneut getestet werden. Bei zwei konsekutiven negativen Proben sind weitere mikrobielle Probensammlungen nicht notwendig, außer diese sind klinisch indiziert oder entsprechen dem lokalen Versorgungsstandard.

Abkürzungen: AFB: Säurefeste Bazillen; BR: Sockeltherapie; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; TB: Tuberkulose; Wo.: Woche.

## 2.3.2 Weitere Aspekte

### Untersuchungen zur Resistenzsituation

Nach Kapitel 5 § 5 Abs. 5 Satz 1 VerfO soll bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden [8].

Eine Untersuchung der Resistenz von *Mycobacterium tuberculosis* der klinischen Proben der Patientinnen und Patienten gegenüber der in der Studie eingesetzten Arzneimittel der Sockeltherapie inklusive Bedaquilin soll zu Baseline an einem zentralen mikrobiologischen Labor durchgeführt werden (bzw. zum Screening, falls eine Baseline-Untersuchung nicht möglich ist). Die Identifizierung der Isolate aus den klinischen Proben der Patientinnen und Patienten soll bereits vorab an allen positiven MGIT-Kulturen im lokalen Labor vorgenommen werden. Für Bedaquilin, Rifampicin, Isoniacid, Ethambutol, Ethionamid, Kanamycin, Capreomycin, Ofloxacin, Clofazimin sollen Proportionsmethoden angewandt werden. Für Pyrazinamid soll eine Sequenzierung mittels der Sanger-Methode durchgeführt werden.

Gemäß Studienprotokoll sollen die Ergebnisse quantitativ als minimale Hemmkonzentration (MIC) oder qualitativ als sensitiv/resistent bei einer definierten kritischen Konzentration bestimmt werden. In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der qualitativen Bestimmung zu Baseline bei den Studiencharakteristika dargestellt (siehe Kapitel 3.1).

Zusätzlich ist die Resistenzentwicklung von *Mycobacterium tuberculosis* während der Behandlung in der Studie wie folgt operationalisiert: Die Untersuchung der Resistenz soll bei einer zuletzt positiv untersuchten Probe und im Falle eines Rückfalls / einer Reinfektion wiederholt werden. Bei einem Rückfall / einer Reinfektion oder einer erworbenen Resistenz zu einem in der Behandlung einer TB verwendeten Arzneimittel in der Studie (inklusive Bedaquilin) soll eine Genotypisierung anhand der Isolate durchgeführt werden. Bei Personen ohne Kulturkonversion bzw. bei Versagen der MDR-TB-Behandlung werden die verfügbaren Daten aus dem Zentrallabor dem ärztlichen Prüfpersonal übermittelt. Ergebnisse aus dem lokalen Labor können genutzt werden, um eine neue Sockeltherapie zu initiieren. Für den weiteren Studienverlauf lagen zum Datenschnitt vom 14. November 2017 keine Daten vor.



## 2.4 Statistische Methoden

Der SAP vom 29. Januar 2018, als Interims-SAP bezeichnet, beschreibt die zugrundeliegenden Definitionen und Auswertestrategien für die Interimsanalyse zu Woche 24 für Kohorte 1. Es wurden keine Angaben zu vorherigen Versionen des SAP gemacht.

### Analysepopulation

Intention-to-Treat (ITT)-Population (N = 15): Alle Personen, die mindestens eine Dosis Bedaquilin erhalten haben.

Modified Intention-to-Treat (mITT)-Population (N = 15): Alle Personen, die mindestens eine Dosis Bedaquilin erhalten haben; Personen mit wahrscheinlicher oder ohne bestätigte TB werden ausgeschlossen. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population.

mITT-Population für mikrobiellen Nachweis (N = 8): Personen mit bestätigter MDR-TB und MGIT-auswertbaren Proben.

### Auswertestrategie

Es war eine Interimsanalyse für die Sicherheits- und pharmakokinetischen Daten für alle Alterskohorten vorgesehen, sobald mindestens 12 Personen Woche 12 und 4 Personen Woche 24 erreichen. Für Kohorte 2 und 3 werden diese Ergebnisse verwendet um zu überprüfen, ob der Einschluss von Patientinnen und Patienten einer weiteren Kohorte möglich ist und um die geeignete Dosis zu bestimmen.

### Erregerfreiheit im Auswurf (Kulturkonversion)

Eine deskriptive Auswertung der Anzahl an Personen, die die Kriterien des Endpunkts erfüllen, ist vorgesehen.

Die Kulturkonversionsrate wird wie folgt definiert – bei Annahme, dass ein fehlender Wert als Versagen gewertet wird (M=F: Missing=Failure):

#### Kultur positiv:

- Der zuletzt verfügbare mikrobielle Status lautet
  - nicht konvertiert (MGIT positiv) oder
  - konvertiert (MGIT negativ), aber mit einer anschließenden bestätigten positiven Probe (an zwei konsekutiven Tagen) oder
- bei Abbruch der Studie während des definierten Zeitfensters unabhängig vom Ergebnis der letzten Untersuchung.

#### Kultur negativ:

Der zuletzt verfügbare mikrobielle Status lautet konvertiert (MGIT negativ), wird nicht durch ein darauffolgendes bestätigtes positives Ergebnis ergänzt und die Patientin / der Patient hat die Studie nicht innerhalb des definierten Zeitfensters abgebrochen.

Bei der Auswertung der Kulturkonversionsrate ohne auf die Information eines Abbruchs beziehend:

- Kultur positiv: der zuletzt verfügbare Status lautet konvertiert bzw. nicht konvertiert und wird überschrieben falls ein positives Testergebnis folgt
- Kultur negativ: der letztverfügbare Status lautet konvertiert und das darauffolgende Testergebnis ist positiv.

### **Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf**

Für die Zeit bis zur Erregerfreiheit soll eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt werden. Als primäre Auswertestrategie soll bei fehlenden Werten eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Sputum-Untersuchung erfolgen – unabhängig davon, ob das Ergebnis positiv oder negativ ist. Als Sensitivitätsanalyse soll eine Zensierung zum Ende des Analysezeitraums stattfinden. Bei einer weiteren Sensitivitätsanalyse soll bei Personen mit einer Kulturkonversion und vorzeitigem Studienabbruch anschließend die eigentliche Zeit der Kulturkonversion verwendet werden und keine Zensierung stattfinden.

Als primäre Auswertung wird zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung der Sputumkultur zensiert (unabhängig davon, ob die Patientin / der Patient eine Konversion vor Ausscheiden aus der Studie aufweist). Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt mit einer Zensierung am Ende des Analysefensters und ohne Zensierung mit Verwendung des eigentlichen Zeitpunkts der Konversion, falls die/der Teilnehmende nach der Konversion aus der Studie ausscheidet.

Ergebnisse aus dem AFB-Abstrich werden mehrfach pro Visite entnommen und qualitativ zusammengefasst als „negativ“, „kein AFB sichtbar“, „spärlich“, „+1“, „+2“, „+3“. Die Mehrfachmessung wird gemittelt und das Ergebnis wird wie folgt angegeben:

- Negativ, falls der Mittelwert aller nicht-fehlenden Werte Null ist.
- Positiv, falls der Mittelwert > 0,5 ist.
- Fehlend, falls der Mittelwert fehlt.

### **Umgang mit fehlenden Werten**

#### MGIT-Ergebnisse

Für jede teilnehmende Person und jede Visite werden mehrere Proben für eine qualitative Kultivierung entnommen. Zeit bis zum Wachstum wurde provisorisch auf 42 Tage festgelegt. Folgender Umgang wurde bei Fehlen einer Probe definiert:

- Wenn das MGIT-Ergebnis (Erregernachweis) fehlt, aber die MGIT-Zeit einen Wert von < 42 Tagen hat, wird das MGIT-Ergebnis auf positiv gesetzt.
- Wenn das MGIT-Ergebnis fehlt, aber die MGIT-Zeit 42 Tagen beträgt, wird das MGIT-Ergebnis auf negativ gesetzt.
- Wenn das MGIT-Ergebnis verunreinigt ist, wird die MGIT-Zeit auf fehlend gesetzt, da andere Bakterien als *Mycobacterium tuberculosis* gewachsen sind.
- Wenn MGIT-Ergebnis und MGIT-Zeit fehlen, werden beide auf fehlend gesetzt.

Zusammenfassend wird bei Verwendung multipler Proben für jede teilnehmende Person und jede Visite folgende Klassifizierung für den Zustand verwendet:

- Positiv, sofern eine Probe positiv ist.
- Negativ, sofern mindestens eine Probe negativ ist und die andere fehlend oder kontaminiert.
- Kontaminiert, sofern mindestens eine Probe kontaminiert und die anderen fehlend.
- Fehlend, wenn alle Proben fehlen.

#### AFB-Abstrichproben

Es werden keine Imputationsstrategien beschrieben.

## **2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene**

Da es sich bei Studie C211 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.



### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In Tabelle 9 sind die allgemeinen Angaben zu Studie C211 beschrieben. Es wurden insgesamt 21 Personen gescreent, von denen alle die Einverständniserklärung unterschrieben haben. Von diesen 21 Personen haben 6 keine Therapie erhalten (28,6 %). In die ITT-Population (15 der 21 gescreenten Personen, 71,4 %) gehen nur Personen ein, die mindestens eine Dosis Bedaquilin erhalten haben. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben zu Studie C211 (Kohorte 1)

Studie C211	Bedaquilin + BR n (%)
ITT-Population <sup>1)</sup>	15 (100)
mITT-Population <sup>2)</sup>	15 (100)
Studie vollständig abgeschlossen <sup>3)</sup>	0 (0,0)
Woche 24 abgeschlossen	14 (93,3)
Woche 32 abgeschlossen	8 (53,3)
Woche 72 abgeschlossen	2 (13,3)
Wesentliche Protokollverletzungen	6 (40,0)
In Studie eingeschlossen, aber erfüllt nicht ausreichend die Einschlusskriterien <sup>4)</sup>	1 (6,7)
Erhalt einer nicht erlaubten Begleitmedikation	1 (6,7)
Erhalt einer falschen Behandlung oder Dosis	1 (6,7)
Andere	5 (33,3)
Vorzeitiger Ausschluss aus der Studie <sup>5)</sup>	1 (6,7)
Mediane Beobachtungsdauer Tage/Wochen/Monate (min; max) <sup>6)</sup>	k.A.

<sup>1)</sup> ITT-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis Bedaquilin erhalten haben.

<sup>2)</sup> mITT-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis Bedaquilin erhalten haben; Personen mit wahrscheinlicher oder ohne bestätigte TB werden ausgeschlossen. Die mITT-Population entspricht der ITT-Population.

<sup>3)</sup> Abgeschlossen zum Datenschnitt 14.11.2017.

<sup>4)</sup> Folgende Protokollverletzungen waren angegeben: Eine Person hatte EKG-Abnormitäten zum Screening, Prothrombin-Werte waren bei einer Person erst nach Einschluss verfügbar, eine Person mit einem gesetzlichen Vormund wurde eingeschlossen, obwohl dies in dem Staat nicht erlaubt ist.

<sup>5)</sup> Eine Person mit einer XDR-TB-Infektion benötigte Clofazimin, das gemäß Studienprotokoll als Begleitmedikation während der Studie nicht erlaubt ist.

<sup>6)</sup> Mediane Beobachtungsdauer von Einschluss in die Studie bis Studienende/Datenschnitt.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe; mITT modified Intention-to-Treat; TB: Tuberkulose; XDR-TB: Extensiv resistente Tuberkulose.

In Abbildung 1 ist der Patientenfluss für Personen mit bestätigter (73,3 %) und wahrscheinlicher MDR-TB (26,7 %) dargestellt.

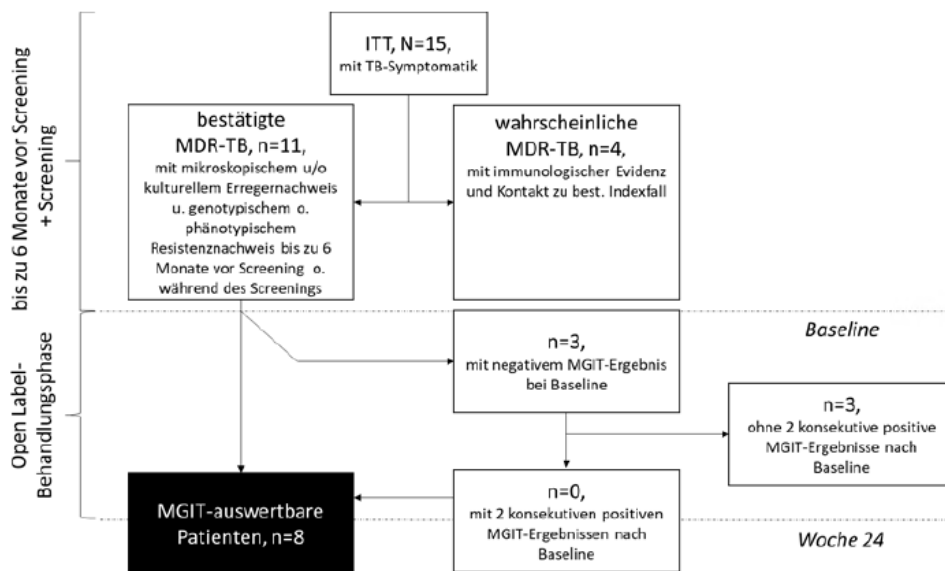


Abbildung 1: Patientenfluss nach Status des Erregernachweises der Kohorte 1, Studie C211

Die Charakteristika der Studienpopulation der Studie C211 sind in Tabelle 10 beschrieben.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie C211 (Kohorte 1)

Studie C211	Bedaquilin + BR ITT-Population N = 15
Alter (Jahre) MW (SD) Median (min; max)	15,7 (1,3) 16,0 (14; 17)
Geschlecht, n (%) männlich weiblich	3 (20,0) 12 (80,0)
Abstammung (genetisch), n (%) kaukasisch/weiß schwarz asiatisch	5 (33,3) 8 (53,3) 2 (13,3)
Länder, n (%) Philippinen Russland Südafrika	2 (13,3) 5 (33,3) 8 (53,3)

<b>Studie C211</b>	<b>Bedaquilin + BR ITT-Population N = 15</b>
<i>Ausmaß der Resistenz von Mycobacterium tuberculosis, n (%)</i>	
Bestätigte MDR-TB <sup>1)</sup>	11 (73,3)
MDR-TB H&R <sup>2)</sup>	6 (40,0)
MDR-TB RR <sup>3)</sup>	4 (26,7)
XDR-TB	1 (6,7)
Wahrscheinliche MDR-TB <sup>4)</sup>	4 (26,7)
MDR-TB H&R <sup>5)</sup>	2 (13,3)
Prä-XDR-TB injektionsresistent	2 (13,3)
<i>Kavernen, n (%)</i>	
Keine Kavernen oder Kavernen < 2 cm	12 (80,0)
Kavernen ≥ 2 cm in einer Lunge	2 (13,3)
Kavernen ≤ 2 cm in beiden Lungen	1 (6,7)
<i>Vorthherapie mit Zweitlinien-Antibiotika zu Studienbeginn<sup>6)</sup>, n (%)</i>	
ja	15 (100,0)
nein	0 (0,0)
<i>Krankheitsdauer (in Jahren), Zeit ab Diagnose bis Einschluss</i>	
MW (SD)	k.A.
Median (min; max)	
<i>Größe (cm)</i>	
MW (SD)	160,0 (8,4)
Median (min; max)	157,2 (150,0; 175,0)
<i>Gewicht (kg)</i>	
MW (SD)	48,9 (9,0)
Median (min; max)	46,2 (38,4; 75,0)
<i>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</i>	
MW (SD)	19,1 (3,1)
Median (min; max)	17,9 (15,6; 27,9)
<i>Abnormale Albuminkonzentration zu Baseline, n (%)</i>	
hoch	3 (20,0)
normal	12 (80,0)

<sup>1)</sup> Definition einer bestätigten TB: 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 *Mycobacterium tuberculosis* (entweder durch kulturelle oder molekulare Verfahren), wobei die Erreger eine genotypische (z. B. mittels GeneXpert) oder phänotypische Resistenz gegenüber mindestens Rifampicin aufweisen müssen).

<sup>2)</sup> Resistenz gegenüber Hochdosis-Isoniazid und Rifampicin.

<sup>3)</sup> Resistenz gegenüber Rifampicin.

<sup>4)</sup> Definition einer wahrscheinlichen TB: klinisches Erscheinungsbild einer TB (Symptome s. bestätigte TB) 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.

<sup>5)</sup> Eine Person hat eine intrathorokale Lymphknoten-TB, alle anderen Personen haben eine pulmonale TB.

<sup>6)</sup> Frühere Anwendung von Second-Line-Medikamenten in den 8 Wochen vor Studienbeginn. Second-Line-Medikamente sind alle Anti-TB-Medikamente mit Ausnahme von Isoniazid, Rifampin, Ethambutol, Pyrazinamid oder Streptomycin.

Abkürzungen: IGRA: Interferon-Gamma-Release Assay; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MW: Mittelwert; prä-XDR-TB: Prä-extensiv resistente Tuberkulose; SD: Standardabweichung; TB: Tuberkulose; XDR-TB: Extensiv resistente Tuberkulose.

## Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation zum Datenschnitt 14.11.2017;  
Studie C211 (Kohorte 1)

Studie C211	Bedaquilin + BR ITT-Population N = 15
Dauer der Exposition mit Bedaquilin <sup>1)</sup> MW (SD) Median (min; max)	23,6 (1,1) 23,9 (20; 25)
Gesamtexpositionsdauer der Sockeltherapie <sup>2)</sup> MW (SD) Median (min; max)	44,8 (18,9) 42,0 (20; 78)
Dosisanpassungen, n (%) Unterbrechung Erhöhung Reduktion	k.A.
Durchschnittliche Dosis (mg/Tag) <sup>3)</sup> MW (SD) Median (min; max)	k.A.

<sup>1)</sup> Dauer der Exposition während der 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR.

<sup>2)</sup> Dauer der Exposition während der 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR und der Nachbeobachtungsphase nur mit Sockeltherapie bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017.

<sup>3)</sup> Gemäß Modul 4 haben alle Personen Bedaquilin gemäß Fachinformation erhalten: 40 mg einmal täglich in den ersten 2 Wochen und 200 mg dreimal pro Woche in den folgenden 22 Wochen.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

## Krankheitssymptomatik zur Screening-Visite

In Tabelle 12 sind die zur Screening-Visite bestehenden Krankheitssymptome für Kohorte 1 der Studie C211 aufgeführt. Gemäß Studienbericht traten am häufigsten die für eine pulmonale TB typischen Symptome wie Husten (73,3 %), Gewichtsverlust (60,0 %), nächtliches Schwitzen (53,3 %), Pyrexie und Lethargie (jeweils 40,0 %) auf. Kardiovaskuläre Symptome (angeborener Herzfehler) traten bei der Screening-Visite nur bei einer Person auf.

Tabelle 12: Bestehende Krankheitssymptomatik zur Screening-Visite (> 10 %); Studie C211  
(Kohorte 1)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin + BR ITT-Population N = 15 n (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems</b>	<b>2 (13,3)</b>
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b> Tinnitus	<b>2 (13,3)</b> 2 (13,3)
<b>Erkrankungen des Auges</b>	<b>4 (26,7)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> Übelkeit Erbrechen	<b>5 (33,3)</b> 2 (13,3) 2 (13,3)

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Bedaquilin + BR ITT-Population N = 15 n (%)</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> Fatigue Nicht-kardiologischer Brustschmerz Pyrexie	<b>10 (66,7)</b> 3 (20,0) 5 (33,3) 6 (40,0)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> Tuberkulose	<b>15 (100)</b> 15 (100)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>2 (13,3)</b>
<b>Untersuchungen</b> Gewichtsabnahme	<b>12 (80,0)</b> 9 (60,0)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> Verringerter Appetit	<b>3 (20,0)</b> 3 (20,0)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>2 (13,3)</b>
<b>Erkrankungen des Zentralnervensystems</b> Kopfschmerzen Lethargie	<b>10 (66,7)</b> 3 (20,0) 6 (40,0)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>2 (13,3)</b>
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege</b>	<b>2 (13,3)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> Husten Dyspnoe Hämoptyse Produktiver Husten	<b>13 (86,7)</b> 11 (73,3) 2 (13,3) 2 (13,3) 3 (20,0)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b> Nächtliches Schwitzen	<b>11 (73,3)</b> 8 (53,3)
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	<b>2 (13,3)</b>

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

### Sockeltherapie und Begleitmedikation während der Studie C211

In Tabelle 13 ist die Anti-TB-Medikation der vorhergehenden Sockeltherapie vor Einschluss in Kohorte 1 der Studie C211 beschrieben. Alle Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 haben mit der Sockeltherapie für 52 Wochen angefangen.

Tabelle 13: Gesamte vorhergehende Anti-TB-Medikation vor Einschluss in Studie C211 (Kohorte 1)

<b>Medikation</b>	<b>Bedaquilin + BR ITT-Population N = 15 n (%)</b>
Aminoglykoside Amikacinsulfat Kanamycin	13 (86,7) 2 (13,3) 11 (73,3)
Fluorquinolone Levofloxacin Moxifloxacin	15 (100) 14 (93,3) 4 (26,7)

<b>Medikation</b>	<b>Bedaquilin + BR ITT-Population N = 15 n (%)</b>
Weitere Anti-TB-Arzneimittel	15 (100,0)
Cycloserin	3 (20,0)
Ethambutol	10 (66,7)
Ethionamid	8 (53,3)
Isoniazid	7 (46,7)
PAS-C	2 (13,3)
Prothionamid	5 (33,3)
Pyrazinamid	13 (86,7)
Rifampicin	1 (6,7)
Terizodin	9 (60,0)

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; TB: Tuberkulose.

Im Verlauf der Studie bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 erhielt 1 Person (6,7 %) 4 Anti-TB-Arzneimittel, 6 Personen (40,0 %) erhielten 5 Anti-TB-Arzneimittel, 5 Personen (33,3 %) 7 Anti-TB-Arzneimittel und 3 Personen (20,0 %) 8 Anti-TB-Arzneimittel. Eine genaue Auflistung der verwendeten Medikation findet sich in Tabelle 14.

*Tabelle 14: Sockeltherapie während der gesamten Studienphase; Datenschnitt: 14.11.2017, Studie C211 (Kohorte 1)*

<b>Medikation</b>	<b>Bedaquilin + BR Gesamte Studiendauer<sup>1)</sup> ITT-Population N = 15 n (%)</b>
Einsatz der Sockeltherapie gesamt	15 (100)
Aminoglykoside	13 (86,7)
Amikacin Sulfat	1 (6,7)
Kanamycin	12 (80,0)
Fluoroquinolone	15 (100,0)
Levofloxacin	15 (100,0)
Moxifloxacin	4 (26,7)
Verschiedene Anti-TB-Arzneimittel	15 (100,0)
Cycloserin	4 (26,7)
Ethambutol	8 (53,3)
Ethinoamid	8 (53,3)
Isoniazid	7 (46,7)
Linezolid	1 (6,7)
PAS-C	6 (40,0)
Protionamid	6 (40,0)
Pyrazinamid	13 (86,7)
Terizidin	8 (53,3)

<sup>1)</sup> Gesamte Studiendauer: 24-wöchige Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR und 96-wöchige Nachbeobachtungsphase (nur Sockeltherapie) bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; ITT: Intention-to-Treat; TB: Tuberkulose

Insgesamt nahmen 14 Personen (93,3 %) Begleitmedikation ein, die nicht zur TB-Therapie bestimmt war (Tabelle 15).

*Tabelle 15: Gesamte Begleitmedikation (nicht Anti-TB-Medikation) während der gesamten Studienphase (> 10,0 %); Studie C211 (Kohorte 1), Datenschnitt: 14.11.2017*

<b>Medikation</b>	<b>Bedaquilin + BR Gesamte Studiendauer<sup>1)</sup> ITT-Population N = 15 n (%)</b>
Jegliche Medikation	14 (93,3)
Benzylbenzoat	4 (26,7)
Chlorphenaminmaleate	4 (26,7)
Clotrimazol	3 (20,0)
Hydroocortison	2 (13,3)
Ibuprofen	7 (46,7)
Menthol	3 (20,0)
Metronidazol	2 (13,3)
Paracetamol	3 (20,0)
Flüssiges Paraffin	3 (20,0)
Pyridoxin	8 (53,3)
Pyridoxin Hydrochlorid	3 (20,0)
Spersallerg	3 (20,0)
Ursodesoxycholsäure	3 (20,0)

<sup>1)</sup> Gesamte Studiendauer: 24-wöchige Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR und 96-wöchige Nachbeobachtungsphase (nur Sockeltherapie) bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; ITT: Intention-to-Treat; TB:Tuberkulose.

### **Resistenzuntersuchung zu Baseline**

Resistenzuntersuchungen wurde durchgeführt für Bedaquilin sowie Isonazid, Rifampicin, Kanamycin, Ofloxacin, Capreomycin, Clofazimin, Ethambutol, Ethionamid und Pyrazinamid; für 7 Personen lagen Ergebnisse aus dem Zentrallabor vor. In Tabelle 16 sind die Ergebnisse für die Personen mit bestätigter MDR-TB und auswertbaren MGIT-Proben dargestellt. Bei Personen mit einer wahrscheinlichen MDR-TB war ein Wachstum von Erregern zur Resistenzuntersuchung nicht möglich, weshalb die Untersuchung bei den exponierten Personen durchgeführt wurde. Da keine unmittelbare Testung der betroffenen Personen möglich war, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse der exponierten Personen verzichtet.

Tabelle 16: Resistenzuntersuchung von Anti-TB-Arzneimittel inklusive Bedaquilin zu Baseline;  
Studie C211 (Kohorte 1), Datenschnitt: 14.11.2017

Resistenzuntersuchung zu Baseline <sup>1)</sup>	Bedaquilin + BR ITT-Population N = 15 n (%)
<i>Bedaquilin</i> Anzahl an Personen mit verfügbaren Testergebnis Resistent gegenüber AM Sensitiv gegenüber AM	 6 (40,0) 0 (0,0) 6 (40,0)
<i>Rifampicin</i> Anzahl an Personen mit verfügbaren Testergebnis Resistent gegenüber AM Sensitiv gegenüber AM	 7 (46,7) 7 (46,7) 0 (0,0)
<i>Isoniazid</i> Anzahl an Personen mit verfügbaren Testergebnis Resistent gegenüber AM Sensitiv gegenüber AM	 7 (46,7) 6 (40,0) 1 (6,7)
<i>Capreomycin</i> Anzahl an Personen mit verfügbaren Testergebnis Resistent gegenüber AM Sensitiv gegenüber AM	 6 (40,0) 1 (6,7) 5 (33,3)
<i>Clofazimin</i> Anzahl an Personen mit verfügbaren Testergebnis Resistent gegenüber AM Sensitiv gegenüber AM	 6 (40,0) 0 (0,0) 6 (40,0)
<i>Ethambutol</i> Anzahl an Personen mit verfügbaren Testergebnis Resistent gegenüber AM Sensitiv gegenüber AM	 7 (46,7) 4 (26,7) 3 (20,0)
<i>Ethionamid</i> Anzahl an Personen mit verfügbaren Testergebnis Resistent gegenüber AM Sensitiv gegenüber AM	 6 (40,0) 3 (20,0) 3 (20,0)
<i>Kanamycin</i> Anzahl an Personen mit verfügbaren Testergebnis Resistent gegenüber AM Sensitiv gegenüber AM	 6 (40,0) 1 (6,7) 5 (33,3)
<i>Ofloxacin</i> Anzahl an Personen mit verfügbaren Testergebnis Resistent gegenüber AM Sensitiv gegenüber AM	 6 (40,0) 1 (6,7) 5 (33,3)
<i>Pyrazinamid<sup>2)</sup></i> Anzahl an Personen mit verfügbaren Testergebnis Resistent gegenüber AM Sensitiv gegenüber AM	 7 (46,7) 4 (26,7) 3 (20,0)

<sup>1)</sup> Darstellung der Ergebnisse für die Untersuchung mit der Proportionsmethode.

<sup>2)</sup> Darstellung der Ergebnisse für die Untersuchung mit der pncA-Gensequenzierungsmethode.

Abkürzungen: AM: Arzneimittel; ITT: Intention-to-Treat; TB: Tuberkulose.



### 3.2 Mortalität

Es traten keine Todesfälle bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 auf.

### 3.3 Morbidität

Es wurden keine bewertungsrelevanten Daten zur Morbidität erhoben. Der Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ wird aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Limitationen in der Operationalisierung im Anhang dargestellt.

### 3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

### 3.5 Sicherheit

Es werden alle Sicherheitsendpunkte für den Behandlungszeitraum mit Bedaquilin bis Woche 24 dargestellt. Der pU reicht zusätzlich Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) für die gesamte Studiendauer bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 ein. Diese umfasst die 24-wöchige Behandlungsphase von Bedaquilin + BR und die Nachbeobachtungsphase, bei der nur die Sockeltherapie fortgeführt wurde. Die Sockeltherapie konnte zu Baseline oder bis zu 8 Wochen vorher begonnen werden. Informationen, wie hoch der Anteil an Personen mit Beginn der Sockeltherapie zu Baseline oder früher war, konnten nicht identifiziert werden. Bei dieser Darstellung gehen in die Auswertung, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses, unterschiedliche Beobachtungszeiten der Studienteilnehmenden ein.

Die mediane Behandlungsdauer der vorgesehenen 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR betrug 23,9 Wochen (min; max: 20; 25); die mediane Behandlungsdauer der Sockeltherapie, die gemäß Studienbericht die gesamte Studiendauer umfassen soll (inklusive 24-wöchige Behandlungsphase mit Bedaquilin und anschließende Nachbeobachtungsphase mit Weiterbehandlung nur mit Sockeltherapie), betrug bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 42,0 Wochen (min; max: 20; 78).

Gemäß Studienbericht führten keine UE zu einer Hospitalisierung.

*Tabelle 17: Zusammenfassung der UE während der 24-wöchigen Behandlungsphase (Bedaquilin + BR) und der gesamten Studiendauer (Behandlungs- + Nachbeobachtungsphase (nur BR)) bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1)*

Personen mit mindestens einem ...	Bedaquilin + BR <sup>1)</sup> N = 15 n (%)	Gesamte Studiendauer <sup>2)</sup> N = 15 n (%)
UE	14 (93,3)	14 (93,3)
UE Schweregrad $\geq 3^{3/4)}$	4 (26,7)	4 (26,7)
SUE	2 (13,3)	2 (13,3)
UE, das zum Abbruch der Bedaquilin-Therapie führte	0 (0,0)	0 (0,0)
UE, das zum Abbruch eines der Anti-TB-Arzneimittel der Sockeltherapie führte	5 (33,3)	5 (33,3)

- <sup>1)</sup> Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR bis Woche 24. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 23,9 Wochen (min; max: 20; 25).
- <sup>2)</sup> Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR bis Woche 24 sowie der Nachbeobachtungsphase (nur BR) bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017. Die mediane Beobachtungszeit betrug 42,0 Wochen (min; max: 20; 78). In die Auswertung gehen, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses, unterschiedliche Beobachtungszeiten der Studienteilnehmenden ein.
- <sup>3)</sup> Schweregradeinteilung, sofern zutreffend, nach DMID-Toxizitätstabellen bzw., wenn nicht zutreffend, nach abnormalen Testergebnissen (unterhalb/oberhalb der Normalwerte).
- <sup>4)</sup> Die Ergebnisse der CTCAE-Beurteilung in Modul 4 entsprechen den Ergebnissen der a priori vorgegebenen Schweregradeinteilung nach DMID. Schweregrade bei Funktionsstörungen der Schilddrüse, Hörverlust, Arthralgie und Arthritis werden anhand des „Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children des Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis“ beurteilt, da diese nicht durch das DMID abgedeckt sind.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TB: Tuberkulose; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 18 sind alle UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  der 24-wöchigen Behandlungsphase (Bedaquilin + BR) sowie der gesamten Studiendauer (= Behandlungsphase (Bedaquilin + BR) + Nachbeobachtungsphase (nur BR)) bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 dargestellt.

Gemäß SAP war eine separate Auswertung für jede Behandlungsphase vorgesehen; diese wurde für die Interimsanalyse nicht eingereicht.

Die Anzahl an Personen mit UE war zwischen der 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin und der gesamten Studiendauer bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 weitestgehend vergleichbar. Während der gesamten Studiendauer traten UE der Systemorganklasse „Erkrankungen des Auges“ bei 5 Personen (33,3 %) im Gegensatz zu 4 Personen (26,7 %) in der 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin auf. Auf Preferred Terms bezogen trat in der gesamten Studiendauer zusätzlich „Augenjuckreiz“ bei 2 Personen (13,3 %) auf, in der 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin trat dieses UE nicht auf. In der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und Unterhautgewebes“ traten bei 5 Personen (33,3 %) UE auf, während in der 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin diese UE nur bei 4 Personen gemeldet wurden (26,7 %).

*Tabelle 18: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  während der Behandlungsphase (Bedaquilin + BR) bis Woche 24 und der gesamten Studiendauer (Behandlungs- + Nachbeobachtungsphase (nur BR)) bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1)*

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin + BR <sup>1)</sup> N = 15 n (%)	Gesamte Studiendauer <sup>2)</sup> N = 15 n (%)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	<b>4 (26,7)</b>	<b>4 (26,7)</b>
Tinnitus	2 (13,3)	2 (13,3)
Hypakusis	2 (13,3)	2 (13,3)
<b>Erkrankungen des Auges</b>	<b>4 (26,7)</b>	<b>5 (33,3)</b>
Augenschmerzen	2 (13,3)	2 (13,3)
Augenjuckreiz	0 (0,0)	2 (13,3)
Verschwommenes Sehen	2 (13,3)	2 (13,3)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin + BR <sup>1)</sup> N = 15 n (%)	Gesamte Studiendauer <sup>2)</sup> N = 15 n (%)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>4 (26,7)</b>	<b>4 (26,7)</b>
Übelkeit	2 (13,3)	2 (13,3)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>2 (13,3)</b>	<b>2 (13,3)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>8 (53,3)</b>	<b>8 (53,3)</b>
Vulvovaginale Candidose	2 (13,3)	2 (13,3)
Infektionen der oberen Atemwege	2 (13,3)	2 (13,3)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>3 (20,0)</b>	<b>3 (20,0)</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>5 (33,3)</b>	<b>5 (33,3)</b>
Verlängerte Prothrombinzeit	3 (20,0)	3 (20,0)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>7 (46,7)</b>	<b>7 (46,7)</b>
Arthralgie	6 (40,0)	6 (40,0)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>2 (13,3)</b>	<b>2 (13,3)</b>
<b>Psychische Erkrankungen</b>	<b>2 (13,3)</b>	<b>2 (13,3)</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>4 (26,7)</b>	<b>5 (33,3)</b>
Akne	4 (26,7)	4 (26,7)
Ausschlag	2 (13,3)	2 (13,3)

<sup>1)</sup> Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR bis Woche 24.

<sup>2)</sup> Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR bis Woche 24 sowie der Nachbeobachtungsphase (nur BR) bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017. Die mediane Beobachtungszeit betrug 42,0 Wochen (min; max: 20; 78). In die Auswertung gehen, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses, unterschiedliche Beobachtungszeiten der Studienteilnehmenden ein.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

## **Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führten**

### Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Bedaquilin-Therapie führten

Kein UE führte zu einem permanenten Abbruch der Therapie mit Bedaquilin in der 24-wöchigen Behandlungsphase.

Eine vorübergehende Unterbrechung der Bedaquilin-Behandlung während der Behandlungsphase von 24 Wochen erfolgte bei 2 Personen (13,3 %). Bei einer Person traten psychische Störungen und Übelkeit auf; bei der anderen Person wurden erhöhte Alanin- und Aspartat-Aminotransferase-Werte sowie erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut festgestellt, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) gewertet wurden.

### Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Sockeltherapie führten

Bei 5 Personen (33,3 %) wurde die Sockeltherapie permanent abgebrochen (Tabelle 19). Der Anteil der Personen mit UE war während der 24-wöchigen Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer (Behandlungsphase (Bedaquilin + BR) + Nachbeobachtungsphase (nur BR)) bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 gleich.

*Tabelle 19: Alle UE, die zum Abbruch der Sockeltherapie führten, während der gesamten Studiendauer bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1)*

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Bedaquilin + BR<sup>1)</sup></b> <b>N = 15</b> <i>n (%)</i>	<b>Gesamte Studiendauer<sup>2)</sup></b> <b>N = 15</b> <i>n (%)</i>
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	<b>3 (20,0)</b>	<b>3 (20,0)</b>
Tinnitus	1 (6,7)	1 (6,7)
Hypakusis	2 (13,3)	2 (13,3)
Taubheit, bilateral	1 (6,7)	1 (6,7)
<b>Erkrankungen des Auges</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>1 (6,7)</b>
Trockenes Auge	1 (6,7)	1 (6,7)
Verschwommenes Sehen	1 (6,7)	1 (6,7)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>1 (6,7)</b>
Überdosis	1 (6,7)	1 (6,7)
<b>Psychische Erkrankungen</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>1 (6,7)</b>
Depression	1 (6,7)	1 (6,7)

<sup>1)</sup> Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR bis Woche 24. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 23,9 Wochen (min; max: 20; 25).

<sup>2)</sup> Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR bis Woche 24 sowie der Nachbeobachtungsphase (nur BR) bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017. Die mediane Beobachtungszeit betrug 42,0 Wochen (min; max: 20; 78). In die Auswertung gehen, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses, unterschiedliche Beobachtungszeiten der Studienteilnehmenden ein.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### **Unerwünschte Ereignisse Schweregrad $\geq 3$**

In Tabelle 20 sind UE mit Schweregrad  $\geq 3$  dargestellt. Die Schweregradeinteilung erfolgte der a priori definierten Vorgaben im SAP sowie gemäß der Toxizitätstabelle der DMID (Division of Microbiology and Infectious Diseases), sofern zutreffend.

Der Anteil der Personen mit UE Schweregrad  $\geq 3$  war während der 24-wöchigen Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer (Behandlungsphase (Bedaquilin + BR) + Nachbeobachtungsphase (nur BR)) bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 gleich. Gemäß Studienbericht traten in der gesamten Studiendauer bis zum Datenschnitt keine zusätzlichen UE Schweregrad  $\geq 3$  im Vergleich zur 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR auf. In Modul 4 werden die gleichen UE wie in Tabelle 20 als UE nach CTCAE-Grad  $\geq 3$  genannt.

*Tabelle 20: Alle UE mit Schweregrad  $\geq 3$  während der gesamten Studiendauer bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1)*

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin + BR <sup>1)2)</sup> N = 15 n (%)	Gesamte Studiendauer <sup>1)3)</sup> N = 15 n (%)
<b>Untersuchungen</b>	<b>4 (26,7)</b>	<b>4 (26,7)</b>
Alanin Aminotransferase erhöht	1 (6,7)	1 (6,7)
Aspartat Aminotransferase erhöht	1 (6,7)	1 (6,7)
Bilirubinkonzentration erhöht	1 (6,7)	1 (6,7)
Kreatininphosphokinasekonzentration im Blut erhöht	1 (6,7)	1 (6,7)
Prothrombinzeit verlängert	3 (20,0)	3 (20,0)

<sup>1)</sup> Schweregradeinteilung, sofern zutreffend, nach DMID-Toxizitätstabellen. Schweregrade bei Funktionsstörungen der Schilddrüse, Hörverlust, Arthralgie und Arthritis werden anhand des „Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children des Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis“ beurteilt, da diese nicht durch das DMID abgedeckt sind

<sup>2)</sup> Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR bis Woche 24. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 23,9 Wochen (min; max: 20; 25).

<sup>3)</sup> Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR bis Woche 24 sowie der Nachbeobachtungsphase (nur BR) bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017. Die mediane Beobachtungszeit betrug 42,0 Wochen (min; max: 20; 78). In die Auswertung gehen, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses, unterschiedliche Beobachtungszeiten der Studienteilnehmenden ein.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 21 sind alle SUE dargestellt. Der Anteil der Personen mit SUE war während der 24-wöchigen Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer (Behandlungsphase (Bedaquilin + BR) + Nachbeobachtungsphase (nur BR)) bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 gleich. Gemäß Studienbericht traten während der gesamten Studiendauer bis zum Datenschnitt keine zusätzlichen UE im Vergleich zur 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR auf. In Modul 4 werden die gleichen UE wie in Tabelle 20 als UE nach CTCAE-Grad  $\geq 3$  genannt.

*Tabelle 21: Alle SUE während der Behandlungsphase (Bedaquilin + BR) bis Woche 24 und der gesamten Studiendauer (Behandlungs- + Nachbeobachtungsphase (nur BR)) bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1)*

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin + BR <sup>1)</sup> N = 15 n (%)	Gesamte Studiendauer <sup>2)</sup> N = 15 n (%)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>1 (6,7)</b>
Überdosierung	1 (6,7)	1 (6,7)
<b>Untersuchungen</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>1 (6,7)</b>
Alanin Aminotransferase erhöht	1 (6,7)	1 (6,7)
Aspartat Aminotransferase erhöht	1 (6,7)	1 (6,7)
Bilirubinkonzentration im Blut erhöht	1 (6,7)	1 (6,7)

<sup>1)</sup> Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR bis Woche 24. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 23,9 Wochen (min; max: 20; 25).

<sup>2)</sup> Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR bis Woche 24 sowie der Nachbeobachtungsphase (nur BR) bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017. Die mediane Beobachtungszeit betrug 42,0 Wochen (min; max: 20; 78). In die Auswertung gehen, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses, unterschiedliche Beobachtungszeiten der Studienteilnehmenden ein.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In Tabelle 22 sind UE von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll berichtet.

Der Anteil der Personen mit UE von besonderem Interesse war während der 24-wöchigen Behandlungsphase und der gesamten Studiendauer (Behandlungsphase (Bedaquilin + BR) + Nachbeobachtungsphase (nur BR)) bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 gleich. Gemäß Studienbericht traten während der gesamten Studiendauer keine zusätzlichen UE und während der Nachbeobachtungsphase keine neuen UE auf.

In Modul 4 werden zusätzlich ausgewählte durch Arzneimittel induzierte Erkrankungen der Leber für den Behandlungszeitraum Bedaquilin + BR berichtet. Die Anzahl an Personen (n = 4, 26,7 %) stimmt mit der Anzahl an Personen überein, die gemäß Studienbericht arzneimittelinduzierte Störungen der Leber (umfassende Suche) in diesem Zeitraum berichtet haben.

*Tabelle 22: Alle UE von besonderem Interesse während der gesamten Studiendauer bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1)*

SMQ-Term Sub-SMQ-Term Term	Bedaquilin + BR <sup>1)</sup> N = 15 n (%)	Gesamte Studiendauer <sup>2)</sup> N = 15 n (%)
<b>Akute Pankreatitis</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>1 (6,7)</b>
Erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut	1 (6,7)	1 (6,7)
<b>AM-induzierte Störungen der Leber (umfassende Suche)</b>	<b>4 (26,7)</b>	<b>4 (26,7)</b>
Leber-induzierte Untersuchungen: Zeichen und Symptome	1 (6,7)	1 (6,7)
Alanin Aminotransferase erhöht	1 (6,7)	1 (6,7)
Aspartat Aminotransferase erhöht	1 (6,7)	1 (6,7)
Bilirubinkonzentration im Blut erhöht	1 (6,7)	1 (6,7)
Leber-induzierte Koagulation und Blutungsstörungen	3 (20,0)	3 (20,0)
Prothrombinzeit verlängert	3 (20,0)	3 (20,0)
Schwere Ereignisse der Haut	1 (6,7)	1 (6,7)
Konjunktivitis	1 (6,7)	1 (6,7)

<sup>1)</sup> Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR bis Woche 24. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 23,9 Wochen (min; max: 20; 25).

<sup>2)</sup> Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR bis Woche 24 sowie der Nachbeobachtungsphase (nur BR) bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017. Die mediane Beobachtungszeit betrug 42,0 Wochen (min; max: 20; 78). In die Auswertung gehen, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses, unterschiedliche Beobachtungszeiten der Studienteilnehmenden ein.

Abkürzungen: AM: Arzneimittel; BR: Sockeltherapie; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Gemäß Studienprotokoll traten keine Ereignisse bei folgenden UE von besonderem Interesse auf: Rhabdomyolyse/Myopathie, Torsades de Point / QT-Zeit-Verlängerung. Es wurde zudem kein labordiagnostisches UE von besonderem Interesse berichtet (persistierende Hämaturie gemäß SAP).

### **Weitere Endpunkte**

Gemäß Studienprotokoll sollen unter der Sicherheit Sehschärfe und Hörvermögen untersucht werden.

#### Sehschärfe

Bei einer Person wurde ein Wert von 20/20 und 15/20 (linkes Auge und rechtes Auge) zum Screening und ein Wert von 8/20 und 10/20 (linkes Auge, rechtes Auge) zu Woche 12 berichtet. Nach der Datenbanksperrung und Fertigstellung der Analyse zum Datenschnitt vom 14. November 2017 wurde ein falscher Wert zur Screening-Visite festgestellt. Der korrigierte Wert zum Screening betrug 8/20 und 14/20 (linkes und rechtes Auge). Gemäß Ophthalmologie trat keine klinisch signifikante Verschlechterung auf.

Es wurden keine UE auf Ebene der Systemorganklassen oder Preferred Terms zu Erkrankungen des Auges berichtet.

#### Hörvermögen

Bei drei Personen (20,0 %) trat als UE „Verlust des Hörvermögens“ auf, was zu einem Abbruch der Einnahme der Anti-TB-Arzneimittel im Rahmen der Sockeltherapie während der Beobachtungszeit bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 führte. Bei einer Person trat ein leichter Hörverlust bilateral (Grad 1), bei einer Person ein Hörverlust unilateral (Grad 1) und bei einer Person ein Hörsturz bilateral (Grad 1) auf.



## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Bedaquilin

Bedaquilin ist zugelassen als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der pulmonalen multi-resistenten Tuberkulose (MDR-TB) bei jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg). Es besteht bereits eine Zulassung zur Behandlung der MDR-TB bei erwachsenen Patientinnen und Patienten; die frühe Nutzenbewertung für diese Patientenpopulation erfolgte vor einem Jahr [5,6].

Für die aktuelle Zulassung wurden Interimsergebnisse einer einarmigen Phase-II-Studie verwendet (Studie C211). Die Zulassung erfolgte durch Zulassungserweiterung für die Patientenpopulation im Alter von 12 bis 18 Jahren in Form eines Evidenztransfers der randomisierten kontrollierten Studie C208 (durchgeführt bei Erwachsenen) auf die aktuell zu bewertende Patientenpopulation.

In Studie C211 wurden 15 Personen zwischen 14 und 17 Jahren (Median: 16 Jahre) aufgenommen, die aus Südafrika (53,3 %), Russland (33,3 %) und von den Philippinen (13,3 %) stammen. Die Zulassung erfolgte für Personen zwischen 12 und 18 Jahren, in der Zulassungsstudie sind jedoch nur Personen ab 14 Jahren und keine jüngeren Personen (< 14 Jahren) umfasst.

Aufgrund des Einschlusses von Personen aus Russland, Südafrika und von den Philippinen bleibt unklar, inwiefern von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

### 4.2 Design und Methodik der Studie

Bei Studie C211 handelt es sich um eine einarmige Phase-II-Zulassungsstudie, in der die Sicherheit und Verträglichkeit als auch die Pharmakokinetik von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie in Form einer Sockeltherapie (BR) bei Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler MDR-TB untersucht wird. Insgesamt ist vorgesehen 60 Kinder und Jugendliche zu je 15 Personen in vier unterschiedliche Alterskohorten ( $\geq 12$  bis < 18 Jahre;  $\geq 5$  bis < 12 Jahre;  $\geq 2$  bis < 5 Jahre; 0 Monate bis < 2 Jahre) einzuschließen.

#### Studienpopulation

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die zulassungskonforme Studienpopulation (Kohorte 1) untersucht, in welche Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 12$  bis < 18 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg eingeschlossen werden sollten. In die Studie wurden allerdings erst Personen ab 14 Jahren, nicht ab 12 Jahren, aufgenommen.

#### Fallklassifizierung der MDR-TB

Eine Teilnahme an der Studie war sowohl mit einer bestätigten als auch einer wahrscheinlichen MDR-TB möglich. Beide waren wie folgt definiert:

- Bestätigte MDR-TB: Klinische Evidenz der TB zusammen mit dem Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis* (kulturelle oder molekulare Probe), erhoben bis zu 6 Monate vor Screening mit einem genotypischen Testverfahren (z. B. GeneXpert) oder phänotypischer Resistenz mindestens gegenüber Rifampicin.
- Wahrscheinliche MDR-TB: Klinische Evidenz der TB und immunologische Evidenz einer TB (z. B. positiver „Interferon-Gamma-Release Assay“ (IGRA-) Test bei Screening, falls kein

positiver IGRA-Test bis zu 2 Monate vor Screening vorlag) sowie dokumentierte Exposition zu einem Originalfall mit einer MDR-TB (basierend auf einem standardisierten Fragebogen).

Die Studie besteht aus einer Screening-Phase (30 Tage vor Baseline), einer 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie sowie einer 96-wöchigen Follow-up-Phase, bei der die Patientinnen und Patienten nur die Sockeltherapie weiter erhalten sollen.

Für die aktuelle frühe Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der a priori geplanten Interimsanalyse der Studie C211 zu Woche 24 (Datenschnitt: 14. November 2017) für die Alterskohorte 1 ( $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre) eingereicht. Eine finale Analyse erfolgt nach der letzten Visite der/des letzten Patientin/Patienten der Kohorte 4. Gemäß Modul 4 ist dies voraussichtlich nicht vor dem Jahr 2025 vorgesehen. Es war nur eine deskriptive Auswertung geplant.

Es wurde nur eine Version des Interims-SAP vom 29. Januar 2018 (Einschluss erste/r Patient/in, erste Visite: 4. Mai 2016; Datenschnitt: 14. November 2017) eingereicht. Es wurden keine Angaben zu vorherigen Versionen des SAP gemacht, weshalb eine abschließende Beurteilung von Änderungen im SAP nicht möglich ist.

#### Studienmedikation

Die Studienbehandlung umfasste die Gabe von Bedaquilin über einen Zeitraum von 24 Wochen, gemäß den Angaben der Fachinformation. In Alterskohorte 1 betrug die Dosierung in den ersten 2 Wochen 400 mg einmal täglich und 200 mg dreimal pro Woche in den darauffolgenden 22 Wochen. Die Sockeltherapie bestand aus vier bis sieben Medikamenten (exklusive Bedaquilin) und konnte in Abhängigkeit der Ergebnisse der Empfindlichkeitstestung, die erst während der Studie verfügbar waren, dem Krankheitsverlauf, etwaigen Lieferengpässen bei Medikamenten sowie Arzneimittelunverträglichkeiten und -toxizitäten angepasst werden. Die Auswahl und Dosierung der Sockeltherapie in Studie C211 entsprach den Leitlinienempfehlungen der WHO sowie des Nationalen Tuberkulose-Programm.

#### Studienperioden

Die Studie besteht aus einer Screening-Phase (30 Tage vor Baseline), einer 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie sowie einer 96-wöchigen Follow-up-Phase, bei der die Patientinnen und Patienten nur die Sockeltherapie weiter erhalten sollen. Für die aktuelle frühe Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der a priori geplanten Interimsanalyse der Studie C211 zu Woche 24 (Datenschnitt: 14. November 2017) für die Alterskohorte 1 ( $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre) eingereicht. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.

#### Verzerrungspotential der Studie

Da es sich bei der pivotalen Phase-II-Zulassungsstudie C211 um eine Studie ohne Kontrollarm handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

#### Evidenztransfer

Bedaquilin wurde im Rahmen einer Zulassungserweiterung für die Alterskohorte  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg auf Grundlage eines Evidenztransfers von Erwachsenen auf Kinder/Jugendliche zugelassen [2]. Für die pivotale, die Altersgruppe der

Zulassungserweiterung umfassende Studie C211 wurde von der Zulassungsbehörde Evidenz aus Studie C208 (TMC207-C208 Stage 2) übertragen; einer doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten und multizentrischen Phase-II-Studie, in der die antibakterielle Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie untersucht wurde. In diese Studie wurden nur Personen mit einer bestätigten MDR-TB eingeschlossen. Die Studie umfasste, identisch wie in Studie C211, eine 24-wöchige Behandlung mit Bedaquilin bzw. Placebo und eine daran anschließende 96-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die Laufzeit der Studie C208 betrug insgesamt 120 Wochen. Die EMA (European Medicines Agency) stimmte aufgrund vergleichbarer Biologie zwischen Jugendlichen und Erwachsenen sowie ähnlicher pharmakokinetischer Daten (Expositionsdaten anhand AUC (Area Under the Curve)) für die empfohlene Dosis von 200 mg im steady state beider Patientenpopulationen einer Zulassungserweiterung in Form eines Evidenztransfers zu. Es wurde zusätzlich angemerkt, dass bei einem Körpergewicht zwischen 30 und 40 kg eine höhere Exposition als gefordert erzielt wurde, was zu einem höheren Risiko von UE führen kann. Jedoch wären die Folgen einer Nichtbehandlung der Erkrankung schwerwiegender als das erhöhte Risiko unerwünschter Ereignisse. [2]

In Modul 4 befürwortet der pU ebenfalls zur Ableitung des Zusatznutzens einen Evidenztransfer. Gemäß pU wurde die Studie C211 dafür konzipiert einen Evidenztransfer von Erwachsene auf Kinder/Jugendliche zu erwirken. Als Begründung für den Evidenztransfer werden folgende Punkte genannt: identische Ursache der Erkrankung, vergleichbares Erkrankungsbild, vergleichbare Pharmakokinetik und vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit („gleiche Effektrichtung“ der Studien C211 und C208).

Der vom pU in Modul 4 des Herstellerdossiers vorgeschlagene Evidenztransfer der Studie C208 auf das vorliegende Anwendungsgebiet bei Patientinnen und Patienten zwischen 12 und 18 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg in der Indikation MDR-TB wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Der von der EMA begründete Evidenztransfer beruht neben der vergleichbaren Biologie zwischen Jugendlichen und Erwachsenen auch auf einer vergleichbaren systemischen Exposition gemessen anhand pharmakokinetischer Parameter (AUC) [2]. Es handelt sich hierbei nicht um patientenrelevante bzw. validierte Surrogate für patientenrelevante Endpunkte/Parameter zur Ableitung des Zusatznutzens.

In Studie C211 haben in der zugelassenen Patientenpopulation 11 Personen (ca. 73,3 %) eine bestätigte MDR-TB, von denen jedoch 3 Personen zu Baseline und im weiteren Studienverlauf negative Testergebnisse aufwiesen; 4 Personen (ca. 26,7 %) wurden mit einer wahrscheinlichen MDR-TB eingeschlossen. In Studie C208 hingegen wurden nur erwachsene Personen mit einer bestätigten MDR-TB aufgenommen, weshalb es zu Unsicherheiten in der Falldefinition kommt, da bei Personen mit einer wahrscheinlichen MDR-TB andere Diagnosekriterien angewandt wurden (u. a. Exposition zu einem TB-positiven Fall).

Der pU argumentiert in Modul 3 mit einem ähnlichen Erkrankungsbild bei Jugendlichen und Erwachsenen. In der S2K-Leitlinie wird ab einem Alter von 15 Jahren von einem Erkrankungsbild ausgegangen, das dem der Erwachsenen ähnlich ist [3]. In Studie C211 wurden für Alterskohorte 1 Patientinnen und Patienten im Alter von 14 bis 17 Jahren (Median: 16 Jahre) eingeschlossen, wodurch sich die Altersgruppe einer erwachsenen Population annähert. In Studie C208 wurden nur Erwachsene mit bestätigter MDR-TB eingeschlossen. In der WHO-Leitlinie aus dem Jahr 2019

zur resistenten TB finden sich Angaben für eine Altersgrenze von Kindern zwischen 0 und 14 Jahren [17].

Es bestehen Unsicherheiten zwischen den Studien (C211 und C208) bezüglich Vergleichbarkeit der Krankheitsschwere, Symptome und Patientencharakteristika. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Patientencharakteristika und Krankheitssymptome der Studie C208 [5,6], sofern möglich, mit denen der Studie C211 in den folgenden Abschnitten verglichen. Jedoch werden im Dossier keine umfassenden Angaben zur Vergleichbarkeit der Krankheitssymptome zu Beginn der Studien sowie der Patientencharakteristika zwischen den Studien C211 und C208 gemacht. Auch bleibt unklar, ob zu Beginn beider Studien die Klassifizierung bzw. Erhebung der Symptome vergleichbar war. Aus diesem Grund ist eine abschließende Beurteilung derzeit nicht möglich.

In Studie C211 betrug der Anteil an Personen mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums 86,7 %, während in Studie C208 der Anteil an respiratorischen Erkrankungen geringer war (Bedaquilin/BR-Arm: 64,6 %; Placebo/BR-Arm: 59,3%). In Studie C211 trat nur bei einer Person (6,7 %) eine kardiovaskuläre Erkrankung auf im Gegensatz zu Studie C208 (Bedaquilin/BR-Arm: 16,5 %; Placebo/BR-Arm: 16,0 %). In Studie C211 wurden keine Personen mit einem positiven HIV-Status eingeschlossen, in Studie C208 lag der Anteil im Bedaquilin/BR-Arm bei 10,1 % und im Placebo/BR-Arm bei 19,8 %.

In Studie C211 wurden Personen mit keinen oder Kavernen < 2 cm eingeschlossen (ca. 80 %), während die Personen in Studie C208 am häufigsten mindestens eine Kaverne > 2 cm in einem Lungenflügel aufwiesen (Bedaquilin/BR-Arm: 63,3 %; Placebo/BR-Arm: 60,5 %). Der Anteil an Personen mit keinen oder Kavernen < 2cm in Studie C208 war gering (Bedaquilin/BR-Arm: 16,5 %; Placebo/BR-Arm: 19,8 %), während der Anteil an Personen mit Kavernen  $\geq$  2 cm in einem Lungenflügel in Studie C211 (13,3 %) gering war. In Studie C208 war der Anteil an Personen mit Kavernen  $\geq$  2 cm in beiden Lungenflügel (Bedaquilin/BR-Arm: 20,3 %, Placebo/BR-Arm: 19,8 %) höher als in Studie C211 (6,7 %).

In Studie C211 wurden überwiegend weibliche Patientinnen eingeschlossen (Frauen: 80,0 % vs. Männer: 20,0 %), während in Studie C208 der Anteil an männlichen Patienten höher war (Frauen: 35 % vs. Männer: 65 %). In Studie C211 stammte der überwiegende Teil der Teilnehmenden aus Südafrika (53,3 %), gefolgt von Russland (33,3 %) und von den Philippinen (13,3 %). In Studie C208 wurden überwiegend Personen aus Südafrika (Bedaquilin/BR-Arm: 54,4 %; Placebo/BR-Arm: 55,6 %), gefolgt von Peru (Bedaquilin/BR-Arm: 20,3 %; Placebo/BR-Arm: 21,0 %) eingeschlossen; nur ein geringer Anteil an Personen stammte aus Russland (Bedaquilin/BR-Arm: 3,8 %; Placebo/BR-Arm: 8,6 %) oder von den Philippinen (Bedaquilin/BR-Arm: 1,3 %; Placebo/BR-Arm: 2,5 %).

Die Operationalisierung des Endpunktes „Erregerfreiheit im Auswurf“ ist zwischen beiden Studien hinreichend vergleichbar (Studie C211: Nachweis einer Erregerfreiheit durch zwei konsekutive Kulturproben mit Abstand von mindestens 25 Tagen vs. Studie C208: Nachweis von zwei konsekutiven Kulturproben mit Abstand von mindestens 28 Tagen).

Zum Datenschnitt vom 14. November 2017 wurden für Studie C211 nur Daten zur 24-wöchigen Behandlungszeit (Bedaquilin + BR) eingereicht, während für Studie C208 bereits Langzeitdaten (120-wöchige Studiendauer) vorlagen. Um ein umfassendes Bild der Wirksamkeit und Sicherheit zu erhalten, wären Ergebnisse zur Nachbeobachtungsphase der Studie C211 wünschenswert. Gemäß WHO-Leitlinie von 2019 zur Behandlung einer Rifampicin-resistenten MDR-TB wird bei einem langen TB-Regime eine Behandlung von 18 bis 20 Monaten (Kohorte 1 erhält die Therapie

gemäß dem langen TB-Regime) [17] empfohlen. Die S2K-Leitlinie empfiehlt unter Bezug auf WHO-Leitlinien eine Mindesttherapiedauer von 20 Monaten [3,18]. Es wird in einer WHO-Leitlinie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen aber auch angemerkt, dass die optimale Dauer einer optimalen TB-Behandlung bei Kindern derzeit unklar ist [16]. Es wurden im Dossier jedoch keine Ergebnisse für einen längeren Untersuchungszeitpunkt vorgelegt, weshalb derzeit eine adäquate Beurteilung der Vergleichbarkeit der Ereignisse nicht möglich ist.

### 4.3 Mortalität

Es sind keine Todesfälle während der Studie bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 aufgetreten.

### 4.4 Morbidität

In der Kategorie Morbidität wurden vom pU folgende Endpunkte erhoben: „Erregerfreiheit im Auswurf“, „Abklingen der TB-Symptomatik – beurteilt durch ärztliches Prüfpersonal“, „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“, „Rückfälle“.

#### Abklingen der TB-Symptomatik

Das Abklingen der TB-Symptomatik sollte in Orientierung an einem Consensus Statement [15] durch das ärztliche Prüfpersonal beurteilt werden. Obwohl eine Fremdeinschätzung der Symptomatik nicht per se patientenrelevant ist, stellt das Abklingen der TB-Symptomatik einen relevanten Aspekt einer Heilung dar. Einzelne Symptome wurden jedoch in den Studienunterlagen oder in Modul 4 nicht dargestellt. Es wurde zu Woche 24 zusammengefasst in „vollständig abgeklungen“, „teilweise abgeklungen“, „nicht abgeklungen“, wobei unklar ist, wie die Kategorisierung zustande kam. Aufgrund der unklaren Operationalisierung wird auf eine Darstellung des Endpunktes verzichtet.

#### Vorteilhaftes Behandlungsergebnis

Der Endpunkt stellt einen kombinierten Endpunkt dar, der sich zusammensetzt aus:

- Kriterium 1: Beendigung der TB-Therapie,
- Kriterium 2: Abklingen der TB-Symptomatik (beurteilt durch ärztliches Prüfpersonal) und
- Kriterium 3: Patient/in fällt in eine der folgenden drei mikrobiologischen Kategorien zur Erregerfreiheit im Auswurf:
  - Kategorie 1: Es sind mikrobiologische Proben (inkl. Auswurfproben) für das Analysezeitfenster vorhanden.
  - Kategorie 2: Nach Baseline liegt keine oder nur eine Auswurfprobe vor.
  - Kategorie 3: Es sind mindestens zwei akzeptable Post-Baseline Sputumproben verfügbar, deren Kulturnachweis negativ für MDR-TB ist, aber die Patientin / der Patient ist nicht in der Lage, Sputum über das gesamte Analysezeitfenster zu produzieren.

Da der Endpunkt „Abklingen der TB-Symptomatik – beurteilt durch ärztliches Prüfpersonal“ aufgrund unklarer Operationalisierung nicht dargestellt wird, wird auch auf die Darstellung des Endpunkts „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ verzichtet. Hinzu kommen Unsicherheiten und Limitationen in der Operationalisierung. Die Kriterien zum Erfüllen des Endpunkts sind für Personen, bei denen eine Sputumprobe möglich (Kriterium 3, Kategorie 1) ist, schwieriger zu erfüllen,



als für Personen, bei denen ein Nachweis im Sputum nur schwer oder nicht möglich ist (Kriterium 3, Kategorie 2 und 3). Bei dieser Teilpopulation reicht das Erfüllen mindestens der Kriterien 1 und 2 aus. Hierdurch besteht eine Einschränkung in der Auswertung, da eine bestimmte Patientenpopulation in der Studie eher einen Behandlungserfolg zugewiesen bekommt als eine andere.

Bei Kriterium 3, Kategorie 2 bestehen zusätzlich Unsicherheiten zur Operationalisierung. Falls bei einer Auswurfprobe ein positives Testergebnis vorliegt, soll das ärztliche Prüfpersonal mindestens 6 Monaten nach dem positiven Testergebnis überprüfen, ob Anzeichen und Symptome einer TB noch bestehen. Dieser Zeitpunkt kann nach Woche 24 sein. Es bleibt unklar, ob zum in der Nutzenbewertung eingereichten Datenschnitt zu Behandlungswoche 24 für diese Patientinnen und Patienten die Kriterien des Endpunkts trotz des positiven Testergebnisses als erfüllt gelten.

### **Rückfall**

Der Endpunkt „Rückfall“ beruht wie der Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ auf einem objektiven standardisierten labordiagnostischen Verfahren, das nur bei Personen mit bestätigter TB und MGIT-fähigen Proben erhoben werden kann. Es werden die Rückfälle (also bestätigte positive Fälle im Auswurf) nach erfolgreicher Kulturkonversion untersucht. Es bleibt jedoch unklar, ob Rückfälle gezählt werden, wenn im Anschluss erneut eine Erregerfreiheit nachgewiesen werden konnte. Für weitere Informationen zu Operationalisierung und Validität siehe die Abschnitte zum Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ (Tabelle 6 und Diskussion weiter unten). Da beim Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ Personen, die einen Rückfall erleiden, überschrieben werden, gehen Rückfälle indirekt in die Auswertung mit ein, weshalb dieser Endpunkt durch den Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ mitumfasst ist. Auf eine Darstellung des Endpunkts in der Nutzenbewertung wird aus diesem Grund verzichtet.

### **Erregerfreiheit im Auswurf**

Es handelt sich um einen objektiven und standardisierten Endpunkt, bei dem anhand von Kultur-/MGIT-fähigen Proben und AFB-Abstrichen eine Erregerfreiheit nachgewiesen werden kann. Gemäß Studienprotokoll ist eine Erregerfreiheit definiert als zwei konsekutive negative Kulturproben (bzw. AFB-Abstriche) mit einem Mindestabstand von 25 Tagen innerhalb des Analysezeitfenster. Bei 6 (40 % bezogen auf die ITT-Population) der 8 (53,3 %) Patientinnen und Patienten mit MGIT-auswertbaren Proben zeigte sich bis zum Ende der 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR eine Erregerfreiheit im Auswurf. Zusätzlich wurde eine Auswertung anhand von AFB-Abstrichen vorgenommen: Bei 6 (40,0 % bezogen auf die ITT-Population) der 7 (46,7 %) auswertbaren Personen konnte eine Konversion (Erregerfreiheit) festgestellt werden. Der Stellenwert der Untersuchung anhand eines AFB-Abstriches im Vergleich zu MGIT-auswertbaren Proben, hinsichtlich der Auswertung der Daten durch den pU und der für ihn daraus folgenden Bewertung einer Erregerfreiheit, bleibt unklar.

Gemäß WHO stellt der Endpunkt einen wichtigen Parameter für die Heilung dar. Heilung ist gemäß WHO-Leitlinie von 2014 bei Kindern und Jugendlichen definiert als: Erregerfreiheit durch drei konsekutive Kulturproben, erhoben mit einem Mindestabstand von 30 Tagen nach der intensiven Behandlungsphase der Sockeltherapie und Abschluss der TB-Therapie ohne Hinweis auf ein Therapieversagen (keine Kulturkonversion) [16].

Bei einer Rifampicin-resistenten MDR-TB wird bei einem langen TB-Regime eine Behandlung von 18 bis 20 Monaten empfohlen [17]. Mit dem Dossier wurden Ergebnisse zum Datenschnitt vom 14. November 2017, nach 24-wöchiger Behandlung mit Bedaquilin + BR, vorgelegt. Daten zur

Nachbeobachtungsphase, die einen längeren Beobachtungszeitraum umfassen, liegen nicht vor. Auf Grund der kurzen Beobachtungszeit kann derzeit keine valide Aussage über die langfristige Erregerfreiheit im Auswurf getroffen werden.

Auswertbare Sputumproben stellen zudem eine Grundbedingung zur Erhebung des Endpunkts dar, die insbesondere bei Kindern schwierig umzusetzen ist [3,16]. Gemäß Studienprotokoll können bei Kindern und Jugendlichen selbst bei erfolgreicher Entnahme der Sputumproben diese negativ ausfallen. Da Personen bei Studieneinschluss im Median 16 Jahre (min; max: 14; 17) alt waren, ist eine, im Vergleich zu jüngeren Patientinnen und Patienten, einfachere Probengewinnung möglich. Gemäß Protokoll wurden zudem unterschiedliche Möglichkeiten der Sputumgewinnung bei Jugendlichen und bei Kindern vorgestellt. Auch bei Personen mit einer möglichen MDR-TB werden Optionen und Häufigkeit der Sputumgewinnung genannt, wodurch im Studienverlauf die Möglichkeit einer Sputumgewinnung bei unterschiedlichen Altersstufen sichergestellt werden soll.

Für den Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ kamen nur Personen mit einer bestätigten MDR-TB und MGIT-auswertbaren Proben im Studienverlauf in Frage. Bei 4 Personen (26,6 %) mit wahrscheinlicher MDR-TB kann der Endpunkt nicht beurteilt werden, da alle Proben bis zum Datenschnitt negativ waren. Erschwerend kommt hinzu, dass bei 3 der 11 Personen mit bestätigter MDR-TB zu Baseline bereits kein Erreger nachgewiesen werden konnte. Da alle Personen vortherapiert waren und auch die Sockeltherapie bis zu 8 Wochen vor Baseline beginnen konnte, kann hierdurch ein vorzeitiges Erreichen des Endpunkts nicht ausgeschlossen werden. Dadurch verringert sich die Anzahl an Personen mit auswertbaren Daten ( $n = 8$ ) und durch die ohnehin geringe Fallzahl (ITT-Population:  $N = 15$ ) ist die Aussagekraft des Endpunkts zusätzlich eingeschränkt. Hinzu kommen Einschränkungen in der Aussagekraft aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer von 24 Wochen und des einarmigen Studiendesigns. Langzeitdaten zur Nachbeobachtungsphase wurden nicht eingereicht.

Des Weiteren bleibt unklar, weshalb ein Nachweis durch zwei konsekutive Kulturproben/AFB-Abstriche mit einem Mindestabstand von 25 Tagen seitens des pU als ausreichend angesehen wurde. In Leitlinien, wie beispielsweise die der WHO zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen, wird ein Nachweis durch drei konsekutive Proben mit einem Mindestabstand von 30 Tagen nach der intensiven Phase der Sockeltherapie angeraten [16]. Auch im vom pU zitierten Consensus Statement werden drei konsekutive Proben für das Erreichen des Endpunkts empfohlen [15].

Es handelt sich um einen objektiven Endpunkt, der durch standardisierte labordiagnostische Methoden untersucht wird, wodurch nicht unmittelbar patientenrelevante Parameter erhoben werden, wie beispielsweise Symptome. Jedoch wird der Endpunkt in Leitlinien, wie in der der WHO [16], als ein wichtiges Kriterium der Heilung angesehen. Die Zeit bis zur Erregerfreiheit gibt erste Hinweise zur Dauer der Isolation, die wiederum Einfluss auf die Lebensqualität hat. Daten hierzu oder auch zur Hospitalisierung liegen jedoch nicht vor. Auch hängt die Dauer von weiteren Faktoren ab. Aus diesem Grund ist fraglich, inwieweit der Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ die tatsächliche Isolationsdauer widerspiegeln kann. Die Patientenrelevanz ist aus diesem Grund unklar und kann nicht abschließend beurteilt werden.

Der Endpunkt wurde aufgrund der unklaren Patientenrelevanz und der oben beschriebenen Limitationen im Anhang dargestellt.



## Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Der Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ konnte nur bei 8 Personen (53,3 %) der ITT-Population ausgewertet werden. Bei diesen Personen konnte eine bestätigte MDR-TB nachgewiesen werden und es waren im weiteren Studienverlauf MGIT-auswertbare Proben vorhanden. Bei 6 Personen (40 %) konnte eine Erregerfreiheit festgestellt werden. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund der geringen Fallzahl und der geringen Anzahl an auswertbaren Fällen, der kurzen Beobachtungsdauer und des einarmigen Studiendesigns sowie der unklaren Operationalisierung stark eingeschränkt. Die Patientenrelevanz des objektiven, labordiagnostischen Endpunktes bleibt unklar, da keine subjektiven, unmittelbar für die Patientin / den Patienten messbaren patientenrelevante Endpunkte erhoben wurden. Jedoch stellt der Endpunkt ein wichtiges Kriterium für die Heilung einer TB dar und die Zeit bis zur Erregerfreiheit kann einen Hinweis auf die Dauer der Isolation geben.

## 4.5 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt.

## 4.6 Sicherheit

Es werden Daten zur Sicherheit für die 24-wöchige Behandlungsphase Bedaquilin + BR sowie der gesamten Studiendauer bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 (u. a. 24-wöchige Behandlungsphase Bedaquilin + BR und Nachbeobachtungsphase nur mit Sockeltherapie bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017) dargestellt. Gemäß SAP war eine separate Darstellung der UE für jede Behandlungsphase geplant; hierzu liegen derzeit noch keine Daten vor.

Die mediane Beobachtungszeit der im Studienprotokoll angesetzten 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR betrug 23,9 Wochen (min; max: 20; 25), die mediane Behandlungsdauer mit der Sockeltherapie (inklusive der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin + BR) betrug bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 42,0 Wochen (min; max: 20; 78). Bei dieser Darstellung gehen in die Auswertung, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses, unterschiedliche Beobachtungszeiten der Studienteilnehmenden ein. Zudem gab es die Möglichkeit die Sockeltherapie gleichzeitig mit Bedaquilin oder zu einem früheren Zeitpunkt (bis zu 8 Wochen vor Verabreichung von Bedaquilin) zu beginnen. Gemäß pU umfasst die Sockeltherapie die gesamte Studiendauer.

Es traten während der 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR bei 93,3 % der ITT-Population UE, bei 26,7 % UE des Schweregrades  $\geq 3$  und bei 13,3 % SUE auf. Keine Person musste aufgrund von UE die Bedaquilin-Therapie abbrechen, wohingegen es bei 33,3 % der ITT-Population zum Abbruch der Einnahme von Anti-TB-Arzneimitteln der Sockeltherapie kam. UE von besonderem Interesse traten bei 33,3 % der Personen auf: dargestellt nach SMQ-Term trat bei jeweils einer Person eine akute Pankreatitis bzw. ein schweres Ereignis der Haut (6,7 %) auf und bei 4 Personen (26,7 %) arzneimittelinduzierte Störungen der Leber. Die im Studienbericht dargestellten UE mit Schweregrad  $\geq 3$  entsprechen den in Modul 4 dargestellten UE nach CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

Die Ereigniszahlen während der gesamten Studiendauer bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 waren sehr vergleichbar mit den Ereigniszahlen während der 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR. Während der Gesamtstudiendauer bis zum Datenschnitt traten nur bei

wenigen Personen mehr UE auf als in der 24-wöchigen Behandlungsphase Bedaquilin + BR, obwohl die Beobachtungsdauer im Median um ca. 16 Wochen länger war, als in der 24-wöchigen Behandlungsphase Bedaquilin + BR (Systemorganklassen „Erkrankungen des Auges“ und „Erkrankungen der Haut und Unterhautgewebes“: jeweils 33,3 % für gesamte Studiendauer vs. 26,7 % für 24-wöchige Behandlungsphase Bedaquilin + BR; Preferred Term „Augenjuckreiz“: 13,3 % für gesamte Studiendauer vs. 0 % für 24-wöchige Behandlungsphase Bedaquilin + BR). Für SUE, UE Schweregrad  $\geq 3$ , UE von besonderem Interesse traten während der gesamten Studiendauer keine zusätzlichen UE auf.

Zusätzliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse ergeben sich durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Studienteilnehmenden in Abhängigkeit des Einschchlusszeitraums in die Studie und somit der Beendigung der 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR und dem darauffolgenden Beginn der Nachbeobachtungsphase nur mit der Sockeltherapie.

Ergebnisse für einen längeren Beobachtungszeitraum wurden nicht vorgelegt, weshalb eine umfassende Beurteilung der Langzeitfolgen der Behandlung derzeit nicht abschließend möglich ist. Gemäß SAP war eine separate Darstellung der UE für jede Behandlungsphase geplant; hierzu liegen derzeit auch keine Daten vor.

#### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Der pU hat Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten sowohl für die 24-wöchige Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR als auch für die gesamte Studiendauer (24-wöchige Behandlungsphase (Bedaquilin + BR) + Nachbeobachtungsphase (nur BR)) bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 vorgelegt (mediane Beobachtungszeit ca. 40 Tage). Die Anzahl an Personen mit UE war bei beiden Beobachtungszeiträumen sehr vergleichbar, obwohl die Gesamtstudiendauer um ca. 16 Wochen länger war als die 24-wöchige Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR. Bei 93,3 % der Personen traten UE, bei ca. 26,7 % UE Schweregrad  $\geq 3$ , bei 13,3 % SUE und bei 33,3 % UE von besonderem Interesse auf. Kein UE führte zum Abbruch der Bedaquilin-Therapie, jedoch musste bei 33,3 % der Personen die Sockeltherapie abgebrochen werden.

Ergebnisse für einen längeren Beobachtungszeitraum wurden nicht vorgelegt, weshalb eine umfassende Beurteilung der Langzeitfolgen der Behandlung derzeit nicht abschließend möglich ist. Gemäß SAP war eine separate Darstellung der UE für jede Behandlungsphase geplant; hierzu liegen derzeit auch keine Daten vor.

## **4.7 Weitere Aspekte**

### **Resistenzuntersuchung zu Baseline**

Nach Kapitel 5 § 5 Abs. 5 Satz 1 VerfO soll bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Ergebnisse zur Resistenzsituation lagen zu Baseline vor. Für die ITT-Population wurden bei den bestätigten Fällen von MDR-TB MGIT-positive Proben berücksichtigt. Alle getesteten Personen waren gegenüber Bedaquilin sensitiv (6 Personen, 40 %).

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Bedaquilin sollte nur durch ärztliches Personal eingeleitet und überwacht werden, das in der Behandlung der pulmonalen MDR-TB erfahren ist. Es wird empfohlen, Bedaquilin (Sirturo®) unter direkter Überwachung [directly observed therapy (DOT)] anzuwenden.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Bedaquilin ist zugelassen als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der pulmonalen multi-resistenten Tuberkulose (MDR-TB) bei jugendlichen Personen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg). Die Nutzenbewertung von Bedaquilin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie C211, einer einarmigen Phase-II-Zulassungsstudie, bei der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie in Form einer Sockeltherapie bei Kindern und Jugendlichen mit einer pulmonalen MDR-TB und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg untersucht wird

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Bedaquilin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

*Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR zum Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1)*

Endpunkt	Bedaquilin + BR <sup>1)2)</sup> ITT-Population N = 15 n (%)	Effekt
<b>Gesamtmortalität</b>		
Todesfälle	0 (0,0)	n.b.
<b>Sicherheit</b>		
UE	14 (93,3)	n.b.
UE Schweregrad $\geq 3^{3)4)}$	4 (26,7)	n.b.
SUE	2 (13,3)	n.b.
UE, das zum Abbruch der Bedaquilin-Therapie führte	0 (0,0)	n.b.
UE, das zum Abbruch eines der Anti-TB-Arzneimittel der Sockeltherapie führte	5 (33,3)	n.b.
<b>UE von besonderem Interesse</b> SMQ-Term Sub-SMQ-Term Term		
Jegliches UE von besonderem Interesse	5 (33,3)	n.b.
Akute Pankreatitis	1 (6,7)	n.b.
Erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut	1 (6,7)	n.b.
Arzneimittelinduzierte Störungen der Leber (umfassende Suche)	4 (26,7)	n.b.
Leber-induzierte Untersuchungen: Zeichen und Symptome	1 (6,7)	n.b.
Alanin Aminotransferase erhöht	1 (6,7)	n.b.
Aspartat Aminotransferase erhöht	1 (6,7)	n.b.
Bilirubinkonzentration im Blut erhöht	1 (6,7)	n.b.

Endpunkt	Bedaquilin + BR <sup>1)2)</sup> ITT-Population N = 15 n (%)	Effekt
Leber-induzierte Koagulation und Blutungsstörungen	3 (20,0)	n.b.
Prothrombinzeit verlängert	3 (20,0)	n.b.
Schwere Ereignisse der Haut	1 (6,7)	n.b.
Konjunktivitis	1 (6,7)	n.b.

<sup>1)</sup> Die Behandlungsphase umfasst eine 24-wöchige Behandlung mit Bedaquilin + BR. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 23,9 Wochen (min; max: 20; 25).

<sup>2)</sup> Die Ergebnisse der gesamten Studiendauer bis zum Datenschnitt vom 14.11.2017 umfassen die 24-wöchige Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR und die anschließende Nachbeobachtungsphase mit der Sockeltherapie. Die mediane Beobachtungszeit betrug 42,0 Wochen (min; max: 20; 78). In die Auswertung gehen, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses, unterschiedliche Beobachtungszeiten der Studienteilnehmenden ein. Die Ergebnisse entsprechen der 24-wöchigen Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR.

<sup>3)</sup> Schweregradeinteilung sofern zutreffend nach DMID-Toxizitätstabellen bzw., wenn nicht zutreffend, nach abnormalen Testergebnissen (unterhalb/oberhalb der Normalwerte).

<sup>4)</sup> Die Ergebnisse der CTCAE-Beurteilung in Modul 4 entsprechen den Ergebnissen der a priori vorgegebenen Schweregradeinteilung nach DMID. Schweregrade bei Funktionsstörungen der Schilddrüse, Hörverlust, Arthralgie und Arthritis werden anhand des „Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children des Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis“ beurteilt, da diese nicht durch das DMID abgedeckt sind.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; ITT: Intention-to-Treat; n.b.: nicht berechenbar; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

## Referenzen

1. **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.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Sirturo: European public assessment report EMEA/H/C//002614/II/0033/G [online]. 12.12.2019. Amsterdam (NED): EMA; 2019. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sirturo-h-c-2614-ii-0033-g-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sirturo-h-c-2614-ii-0033-g-epar-assessment-report_en.pdf).
3. **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.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 [online]. 2019. [Zugriff: 28.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3861/2019-07-04\\_AM-RL-XII\\_Bedaquilin\\_D-433\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3861/2019-07-04_AM-RL-XII_Bedaquilin_D-433_BAnz.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Bedaquilin vom 15. April 2019 [online]. 2019. [Zugriff: 28.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2903/2019-01-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Bedaquilin-D-433.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2903/2019-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Bedaquilin-D-433.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Bedaquilin vom 15. April 2019; Amendment zur Nutzenbewertung vom 13. Juni 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3031/2019-07-04\\_Amendment\\_Bedaquilin\\_D-433.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3031/2019-07-04_Amendment_Bedaquilin_D-433.pdf).
7. **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 [online]. Berlin: G-BA; 2019. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5852/2019-07-04\\_AM-RL-XII\\_Bedaquilin\\_D-433\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5852/2019-07-04_AM-RL-XII_Bedaquilin_D-433_TrG.pdf).
8. **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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2021/VerfO\\_2019-09-19\\_iK-2020-01-14.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2021/VerfO_2019-09-19_iK-2020-01-14.pdf).

9. **Janssen-Cilag.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Bedaquilin (Sirturo®). Modul 3 A: Teil der Kombinationstherapie bei Jugendlichen ab zwölf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [unveröffentlicht]. 2018.
10. **Janssen-Cilag.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Bedaquilin (Sirturo®). Modul 4 A: Teil der Kombinationstherapie bei Jugendlichen ab zwölf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 30 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [unveröffentlicht]. 2019.
11. **Janssen-Cilag International.** SIRTURO® 100 mg Tabletten Fachinformation. Stand: Januar 2020 [online]. 2020. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. **Janssen Research.** 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. Clinical Protocol.; Protocol TMC207-C211; Phase 2, Amendment 4. 13 June 2017 [unveröffentlicht]. 2017.
13. **Janssen Research Development.** 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. Interim Statistical Analysis Plan; Addendum to Summary of Clinical Efficacy of 13 September 2018 [unveröffentlicht]. 2018.
14. **Janssen Research Development.** 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. Interim Statistical Analysis Plan. Protocol TMC207-C211; Phase 2., 29 January 2018 [unveröffentlicht]. 2018.
15. **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.
16. **World Health Organization (WHO).** Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children; 2nd edition [online]. 03.2014. Genf (SUI): WHO; 2014. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: [https://www.who.int/tb/publications/childtb\\_guidelines/en/](https://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/).
17. **World Health Organization (WHO).** WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [online]. 07.2019. Genf (SUI): WHO; 2019. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>.
18. **World Health Organization (WHO).** WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis; 2016 update. Geneva (SUI): WHO; 2016.



## Anhang

### Erregerfreiheit im Auswurf – Kulturkonversion

Für den Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ wurden nur Personen mit bestätigter MDR-TB und MGIT-auswertbaren Proben im Studienverlauf ausgewertet. In Abbildung 1 wurde der Patientenfluss nach Status des Erregernachweises dargestellt.

Insgesamt haben von den 11 Personen (73,3 % bezogen auf die ITT-Population) mit bestätigter MDR-TB einen erbrachten Erregernachweis während des Screenings oder bis zu 6 Monate vor Screening. Von diesen haben 8 Personen (53,3 %) MGIT-auswertbare Proben zu Baseline aufgewiesen. Gemäß pU wurden bei 3 Personen (20,0 %) mit bestätigter MDR-TB zu Baseline und im weiteren Studienverlauf bis Woche 24 negative MGIT-Proben nachgewiesen.

Bei 4 Personen (26,7 % bezogen auf die ITT-Population) wurde eine wahrscheinliche MDR-TB diagnostiziert. Bei diesen Personen waren die MGIT- und AFB-Abstriche zu Baseline und den anderen Visiten negativ.

In Tabelle 24 sind die Ergebnisse für den Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ basierend auf der MGIT-Auswertung mit der Imputationsmethode M=F (fehlende Werte als Versagen definiert) dargestellt. Eine Sensitivitätsanalyse ohne Imputationen zeigte identische Ergebnisse, da Imputationen nicht durchgeführt werden mussten.

Zusätzlich wurde eine Auswertung anhand von AFB-Abstrichen vorgenommen. Bei 6 (40,0 % bezogen auf die ITT-Population) der 7 auswertbaren Personen konnte eine Konversion (Erregerfreiheit) festgestellt werden.

*Tabelle 24: Erregerfreiheit im Auswurf bis Woche 24. Primäre Analyse; Datenschnitt: 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1)*

<b>Studie C211</b>	<b>Bedaquilin + BR ITT-Population N = 15</b>
Personen mit MGIT-auswertbaren Proben <sup>1)</sup> , n (%)	8 (53,3)
<i>Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf<sup>2)</sup></i>	
Personen mit einer bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf, n (%)	6 (40,0)
Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (in Tagen) [95%-KI] <sup>3)4)</sup>	55 [29; NE]
<i>Kein bestätigter Erregernachweis im Auswurf, n (%)</i>	
Personen ohne bestätigten Erregernachweis im Auswurf	2 (13,3)
Abbruch der Studie mit dem Status „nicht konvertiert“	1 (6,7)
Keine Konversion	1 (6,7)

<sup>1)</sup> Zu Baseline haben von den 11 Personen mit bestätigter MDR-TB 8 Personen positive MGIT-Proben aufgewiesen.

<sup>2)</sup> Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf ist definiert als zwei konsekutive negative mikrobiologische Kulturen im Auswurf, die im Abstand von mindestens 25 Tagen entnommen wurden.

<sup>3)</sup> 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

<sup>4)</sup> Imputationsmethode: M=F (fehlende Werte werden als Versagen gewertet).

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; ITT-Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; M=F: Missing=Failure; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube; NE: nicht erreicht.

In Abbildung 2 ist die Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit auf Grundlage von Personen mit bestätigter MDR-TB und MGIT-auswertbaren Proben (8 der 15 in die Studie eingeschlossenen Personen) bzw. auswertbaren AFB-Abstrichen (7 der 15 in die Studie eingeschlossenen Personen) dargestellt. Zu Woche 24 haben 6 (75 %) der 8 Personen mit bestätigter MDR-TB und MGIT-auswertbaren Proben eine Erregerfreiheit im Auswurf erzielt. Bei Personen mit bestätigter MDR-TB und auswertbaren AFB-Abstrichen waren es bis Woche 24 6 (85,7 %) der 7 Personen. Eine Sensitivitätsanalyse (ohne Zensierung) zeigte das gleiche Ergebnis, da keine Person mit Kulturkonversion die Studie abbrach.

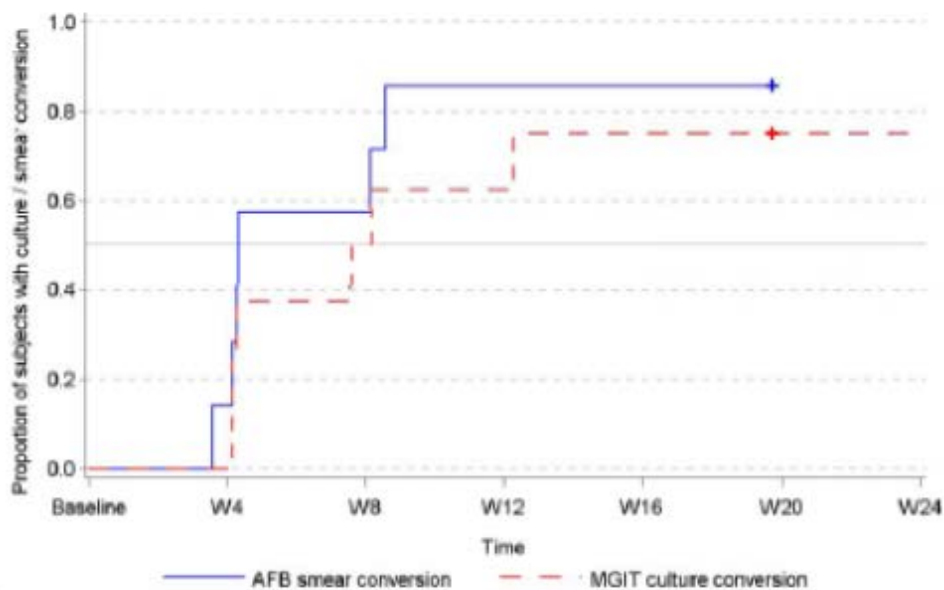


Abbildung 2: Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit – Interimsanalyse zu Woche 24, Datenschnitt vom 14.11.2017; Studie C211 (Kohorte 1)

### Subgruppenanalysen

Aufgrund der geringen Fallzahl und der geringen Anzahl an auswertbaren Proben wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalyse verzichtet.