

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: 1. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	5
1 Fragestellung.....	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie	8
2.3 Endpunkte.....	16
2.3.1 Mortalität.....	16
2.3.2 Morbidität.....	17
2.3.3 Lebensqualität	23
2.3.4 Sicherheit	23
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	25
2.4 Statistische Methoden	26
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	26
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	27
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	27
3.2 Mortalität	32
3.3 Morbidität	32
3.4 Lebensqualität	32
3.5 Sicherheit.....	32
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	37
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Bedaquilin	37
4.2 Design und Methodik der Studie	37
4.3 Mortalität	39
4.4 Morbidität	39
4.5 Lebensqualität	39
4.6 Sicherheit.....	39
4.7 Weitere Aspekte	40
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	42
Referenzen	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	7
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie C211	8
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie C211 für Kohorte 2	12
Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	16
Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie C211	25
Tabelle 6: Allgemeine Angaben zur Studie C211 (Kohorte 2)	27
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie C211 (Kohorte 2).....	28
Tabelle 8: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie C211 (Kohorte 2)	30
Tabelle 9: Arzneimittel der Sockeltherapie in der Studie C211 (Kohorte 2).....	31
Tabelle 10: Begleitmedikationen, die von mind. 20 % der ITT-Population angewendet wurden.....	32
Tabelle 11: Zusammenfassung der UE in der Studie C211 (Kohorte 2).....	33
Tabelle 12: UE mit Inzidenz ≥ 10 % jeglichen Schweregrades in der Studie C211 (Kohorte 2)	33
Tabelle 13: UE des Schweregrades ≥ 3 in der Studie C211 (Kohorte 2).....	34
Tabelle 14: Schwerwiegende UE in der Studie C211 (Kohorte 2).....	35
Tabelle 15: UE von besonderem Interesse in der Studie C211 (Kohorte 2).....	35
Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie C211 (Kohorte 2).....	42

Abkürzungsverzeichnis

AFB	Acid-Fast Bacilli (säurefeste Bazillen)
AUC	Area Under the Curve
AWG	Anwendungsgebiet
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CSR	Clinical study report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases
eCRF	Electronic case report form
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MDR-TB	Multi-drug-resistant Tuberculosis (multiresistente Tuberkulose)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MGIT	Mycobacteria Growth Indicator Tube (Erregernachweis in Flüssigkultur)
MIC	Minimal Inhibitory Concentration (minimale Hemmkonzentration)
mITT	Modified Intention-to-Treat
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
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 Patientinnen und 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 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 22. Juni 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. April 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Juli 2021 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 3 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 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die vorliegende Bewertung von Bedaquilin bezieht sich auf folgende Indikation:

Als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis unter 12 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (engl. multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Die empfohlene Dosierung von Bedaquilin richtet sich nach dem Körpergewicht des Kindes [2]:

- Körpergewicht ≥ 15 kg bis < 20 kg:
 - Woche 1 bis 2: 160 mg oral einmal täglich
 - Woche 3 bis 24: 80 mg oral dreimal pro Woche
- Körpergewicht ≥ 20 kg bis < 30 kg:
 - Woche 1 bis 2: 200 mg oral einmal täglich
 - Woche 3 bis 24: 100 mg oral dreimal pro Woche
- Körpergewicht ≥ 30 kg:
 - Woche 1 bis 2: 400 mg oral einmal täglich
 - Woche 3 bis 24: 200 mg oral dreimal pro Woche

Die Gesamtdauer der Behandlung mit Bedaquilin beträgt 24 Wochen.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des ZN erachtet	Studie relevant für NB	Ausschlussgrund
<i>Studien zum Wirkstoff Bedaquilin</i>				
TMC207-C211 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
TMC207-C208 ²⁾	Nein	Nein	Nein	Abweichende Population: Erwachsene
TMC207TBC2001 ³⁾	Ja	Nein	Nein	Abweichende Population: Erwachsene
TMC207TBC-C4001 ⁴⁾	Ja	Nein	Nein	Abweichende Population: Erwachsene
TMC207TBC-C4002 ⁵⁾	Ja	Nein	Nein	Abweichende Population: hauptsächlich Erwachsene (Es wurden nur 2 mit Bedaquilin behandelte Kinder < 12 Jahre eingeschlossen.)

¹⁾ Zulassungsrelevante einarmige Studie gemäß CHMP assessment report.

²⁾ TMC207-C208: Abgeschlossene doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte und multizentrische Phase-IIb-Studie zur Untersuchung der antibakteriellen Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie bei neu diagnostizierten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit pulmonaler MDR-TB mit positivem Sputumabstrich.

³⁾ TMC207TBC2001: 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.

⁴⁾ TMC207TBC-C4001: Abgeschlossene prospektive Registerstudie, in der Personen eingeschlossen wurden, die Bedaquilin erhalten haben. Insgesamt nahmen 5 Personen > 18 Jahre an der Studie teil.

⁵⁾ TMC207TBC-C4002: Prospektives MDR-TB-Register für Patientinnen und Patienten in Südafrika und Südkorea.

Abkürzungen: CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; NB: Nutzenbewertung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZN: Zusatznutzen

Zur Nutzenbewertung für Bedaquilin wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Dossier des pU zu Bedaquilin
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [1]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie TMC207-C211 [3]

Untersuchungen zur Resistenzsituation

Nach Kapitel 5 § 5 Abs. 5 Satz 1 VerfO soll bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Der pU legte keine weiteren Untersuchungen (In-vitro-Daten, epidemiologische Daten) zur Bewertung der Resistenzsituation vor.

In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie TMC207-C211 wurden Untersuchungen zur Resistenz des Erregers *Mycobacterium tuberculosis* gegenüber den in der Studie eingesetzten Arzneimitteln der Sockeltherapie und Bedaquilin zu Baseline (bzw. zum Screening, falls eine Baseline-Untersuchung nicht möglich war) in einem zentralen mikrobiologischen Labor durchgeführt. Gemäß Studienprotokoll wurden die Ergebnisse quantitativ als minimale Hemmkonzentration (MIC) oder qualitativ als sensitiv/resistent bei einer definierten kritischen Konzentration bestimmt. Zusätzlich sollten Daten zur Resistenzentwicklung während der Behandlung in der Studie erhoben werden, wenn die Patientinnen und Patienten nicht auf die TB-Behandlung ansprachen (d. h. keine Kulturkonversion erreichten). Bei einem Rückfall / einer Reinfektion oder einer erworbenen Resistenz gegenüber einem in der TB-Behandlung verwendeten Arzneimittel in der Studie (inklusive Bedaquilin) sollte eine Genotypisierung anhand der Isolate zu Baseline und Post-Baseline durchgeführt werden.

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Bedaquilin im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) basiert auf der Zulassungsstudie TMC207-C211 (nachfolgend C211 bezeichnet). Die Studie und die untersuchte Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie C211

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie C211 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit, Verträglichkeit und antibakteriellen Aktivität von Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie zur Behandlung der pulmonalen multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB. Es werden folgende Alterskohorten untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: ≥ 12 bis < 18 Jahre • Kohorte 2: ≥ 5 bis < 12 Jahre ¹⁾ • Kohorte 3: ≥ 2 bis < 5 Jahre • Kohorte 4: 0 Monate bis < 2 Jahre <p>Insgesamt sollen 60 Personen mit je 15 Personen pro Alterskohorte eingeschlossen werden. Dabei sollten zunächst die Kohorten 1 und 2 rekrutiert und anschließend sequentiell Personen in die Kohorten 3 und 4 in Abhängigkeit der Ergebnisse der Interimsanalyse zu Sicherheit und Pharmakokinetik der ersten beiden Kohorten in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>Die Studie besteht aus folgenden Studienperioden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Periode (Beginn 30 Tage vor Baseline) • 24-wöchige offene Behandlungsperiode, in der die Personen Bedaquilin zusammen mit einer Sockeltherapie erhalten • 96-wöchige Follow-up-Periode, in der die Sockeltherapie in Abhängigkeit des gewählten Behandlungsregimes fortgeführt wird (siehe Tabelle 3). <p>Alle Studienteilnehmenden sollen bis 120 Wochen nach Studienbeginn nachbeobachtet werden, um Daten zu u. a. Langzeitsicherheit, PK und Wirksamkeit zu sammeln. Personen, die die Studienbehandlung und die Studienuntersuchungen vorzeitig abgebrochen haben, sollen bis 120 Wochen hinsichtlich Überleben nachverfolgt werden.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Primäre Studienziele sind die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin während der 24-wöchigen Behandlung in jeder der 4 Alterskohorten sowie die Untersuchung der Pharmakokinetik von Bedaquilin während der 24-wöchigen Behandlung und die Ableitung einer Dosisempfehlung für die einzelnen Alterskohorten.</p> <p>Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Die primären Analysen (Daten zu 24 Wochen) für die Kohorten 1 und 2 ¹⁾ liegen vor. Gemäß Modul 4 des Dossiers des pU läuft derzeit die Rekrutierung der Kohorte 3. Die Rekrutierung der Kohorte 4 hat noch nicht begonnen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien (für alle Kohorten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jungen oder Mädchen im Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren. Säuglinge müssen mindestens die 37. Schwangerschaftswoche erreicht haben. • Gewicht > 4 kg und zwischen 5. und 95. Perzentil für das Patientenalter basierend auf dem Standard der WHO und dem altersgerechten BMI • Diagnose einer MDR-TB: Röntgenbild, konsistent mit der intrathorakalen TB-Erkrankung (z. B. Pleuraerguss, fibrotische Pleuraläsionen, intrathorakale Lymphadenopathie) und eine bestätigte oder wahrscheinliche pulmonale MDR-TB, einschließlich prä-extensiver resistenter Tuberkulose oder extensiver resistenter TB, basierend auf der Definition der pädiatrischen pulmonalen TB gemäß dem internationalen Konsens und in Einklang mit dem lokalen Behandlungsstandard. <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestätigte MDR-TB: Klinisches Erscheinungsbild der TB (mindestens eines der folgenden Symptome: anhaltender Husten; Gewichtsverlust oder Gedeihstörung; unerklärbares anhaltendes Fieber; unerklärbare anhaltende Lethargie oder Spielunlust etc.) zusammen mit einem <i>Mycobacterium tuberculosis</i>-Erregernachweis (positive Kultur oder molekularbiologischer Nachweis) basierend auf einer Probe, die bis zu 6 Monate vor Screening gewonnen wurde, und dem Nachweis einer genotypischen oder phänotypischen Resistenz gegenüber mindestens Rifampicin. ○ Wahrscheinliche MDR-TB: Klinisches Erscheinungsbild einer TB (Symptome siehe bestätigte MDR-TB) und immunologischer Nachweis einer TB-Infektion (z. B. positiver IGRA-Test bei Screening, falls kein positiver IGRA-Test bis zu 2 Monate vor dem Screening vorlag) und dokumentierte Exposition zu einer Person mit einer MDR-TB (basierend auf einem standardisierten Fragebogen²⁾) • Beginn einer MDR-TB-Therapie zu Baseline oder Beginn einer MDR-TB-Therapie innerhalb der letzten 8 Wochen vor Baseline mit Einverständnis zur Änderung des Regimes dahingehend, dass Bedaquilin eingesetzt werden kann. • Dauerhaftes Absetzen von Rifampicin mindestens 7 Tage vor der Baseline-Visite. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebenserwartung < 6 Monate • Andere schwere (Begleit-)Erkrankung oder ein sich rasch verschlechternder Gesundheitszustand (einschließlich Immunschwäche), wodurch gemäß Einschätzung des ärztlichen Studienpersonals eine angemessene Teilnahme an der Studie verhindert oder die Durchführung des Protokolls und die Interpretation der Studienergebnisse erschwert würde, oder die die Person zu einem/r ungeeigneten Kandidaten/Kandidatin für eine klinische Studie macht. • Positiver HIV-Test zu Studienbeginn oder 1 Monat vor Screening • Komplizierte oder schwere extrapulmonale Manifestationen der TB, einschließlich TB-Meningitis. Adenopathie oder Adenitis sind keine Ausschlusskriterien. • Signifikante Herzrhythmusstörungen, die Medikamente erfordern oder Risikofaktoren für Torsades de Pointes in der Anamnese • Folgende EKG-Auffälligkeiten beim Screening:

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Deutliche Verlängerung des QT-/QTc-Intervalls, z. B. Bestätigung des mittels Fridericia-Formel frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTcF) > 460 ms ○ Pathologische Q-Wellen (definiert als > 40 ms oder Tiefe > 0,4 bis 0,5 mV) ○ Nachweis von ventrikulärer Vor-Exzitation ○ Hinweise auf vollständigen oder unvollständigen Links- oder Rechtsschenkelblock im EKG ○ Nachweis eines atrioventrikulären Blocks zweiten oder dritten Grades ○ Intraventrikuläre Leitungsverzögerung mit QRS-Dauer > 120 ms ○ Bradykardie definiert als eine in der Altersgruppe ungewöhnlich niedrige Herzfrequenz: <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 90 Schläge pro Minute (bpm) für Neugeborene < 3 Monate ▪ < 80 bpm für Altersgruppe von 3 bis 6 Monaten ▪ < 70 bpm für Altersgruppe von 6 Monaten bis zu 1 Jahr ▪ < 60 bpm für Altersgruppe von 1 bis 3 Jahren ▪ < 50 bpm für Altersgruppe von 3 bis 18 Jahren. ● Eine oder mehrere der folgenden Toxizitäten zum Zeitpunkt des Screenings definiert gemäß der Toxizitätstabelle der Division of Microbiology and Infectious Diseases für Kinder: <ul style="list-style-type: none"> ○ Niedriger Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Wert \geq Grad 2 (korrigiert um Albumin) ○ Bilirubin > 1,5 x ULN oder ein CTCAE-Grad \geq 3 bei einem der anderen vom Protokoll geforderten Labortests zur Zeit des Screenings oder 30 Tage vor Baseline ○ ALT- und/oder AST-Level \geq 3,0 x ULN (CTCAE-Grad 3) bei der ersten Evaluation im Rahmen des Screenings ○ Personen, die bei der ersten Evaluation im Rahmen des Screenings erhöhte ALT- und/oder AST-Level (> 1,5 x ULN und < 3,0 x ULN) aufweisen, könnten geeignet sein. Die Feststellung der Eignung basiert auf einer zweiten Bestimmung von ALT/AST im Rahmen des Screenings: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wenn die zweite Bestimmung einen Anstieg von < 30 % im Vergleich zum ersten Wert zeigte, war ein Einschluss möglich. ▪ Wenn die zweite Bestimmung einen Anstieg von \geq 30 % im Vergleich zum ersten Wert zeigte, war kein Einschluss möglich. ● Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit oder schwerwiegende unerwünschte Reaktion auf die Studienmedikation ● Vorherige Behandlung mit Bedaquilin ● Einnahme einer unerlaubten Begleittherapie (siehe Tabelle 3) ● TB-Erkrankung, die nach Einschätzung des ärztlichen Studienpersonals einen chirurgischen Eingriff innerhalb der 24-wöchigen Behandlungsperiode erforderlich macht ● eGFR < 30 ml/min/1,73 m² nach der Schwartz-Formel zum Screening ● Hämaturie (d. h. > 4 RBC/HPF) zum Screening oder innerhalb von 30 Tagen vor Baseline
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie Anzahl behandelter Personen: <ul style="list-style-type: none"> ● Kohorte 1 (Altersgruppe \geq 12 bis < 18 Jahre): N = 15 ● Kohorte 2 (Altersgruppe \geq 5 bis < 12 Jahre): N = 15 ¹⁾ ● Kohorte 3 (Altersgruppe \geq 2 bis < 5 Jahre): aktuell in der Rekrutierung ● Kohorte 4 (Altersgruppe 0 Monate bis < 2 Jahre): Rekrutierung noch nicht begonnen

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Orte der Studiendurchführung Russland, Südafrika, Philippinen mit je 1 Studienzentrum</p> <p>Zeitraum der Durchführung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening erste/r Patient/in: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte 1: 04.05.2016 ○ Kohorte 2: 18.10.2016 • Letzte/r Patient/in, letzte Visite: noch ausstehend <p><u>Datenschnitte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interimsanalyse für Kohorte 2 (zum Zeitpunkt, als 12 Personen Woche 12 und 4 Personen Woche 24 erreicht hatten) • Primäre Analyse für Kohorte 2 (Daten zu Woche 24): 10.01.2019 • Finale Analyse der Studie ist geplant, sobald alle Personen der Kohorte 4 die Studie abgeschlossen haben: voraussichtlich nicht vor 2026
Primäre Endpunkte, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin während der 24-wöchigen Behandlung in den 4 Kohorten • Evaluierung der Pharmakokinetik von Bedaquilin während der 24-wöchigen Behandlung in den einzelnen Kohorten sowie zur Untersuchung einer Dosisempfehlung für jede Kohorte <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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"> ○ Anhaltende klinische Heilung (definiert als der Anteil an Personen mit vorteilhaftem Behandlungsergebnis) zu Woche 24 und zum Studienende ○ Zeit bis zur ersten bestätigten Kulturkonversion, Konversion des Sputumabstriches und anderer mikrobiologischer Proben ○ Gesamtüberleben • Bewertung der PK-/PD-Zusammenhänge im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit von Bedaquilin während einer 24-wöchigen Behandlungsphase in jeder Alterskohorte • Bewertung der Adhärenz und des Geschmacks der Tablettenformulierung • Bewertung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie bestehend aus MDR-TB-Arzneimitteln bei bestätigter oder wahrscheinlicher MDR-TB über 120 Wochen nach Baseline <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der MIC von Bedaquilin in Isolaten positiver Kulturen bei Kindern und Jugendlichen mit einer bestätigten MDR-TB • Untersuchung der Resistenzentwicklung gegenüber Arzneimitteln, die in der Sockeltherapie eingesetzt werden • Untersuchung des Durchgangs von Bedaquilin in die Zerebrospinalflüssigkeit bei Kindern und Jugendlichen ohne eine Kontraindikation für eine Lumbalpunktion, die diese Post-Baseline als Teil der Standardtherapie benötigen
Subgruppenanalysen	<p>Folgende Subgruppenmerkmale waren definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Länder • Kavernen zu Baseline (keine Kaverne oder Kavernen < 2 cm, Kavernen ≥ 2 cm in einer Lunge, Kavernen ≥ 2 cm in beiden Lungen) • Resistenzausmaß zu Baseline des <i>Mycobacterium tuberculosis</i>-Stamms

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Pyrazinamid-Empfindlichkeit (auf Grundlage einer pncA-Gensequenzierung im Zentrallabor) • Anzahl aktiver Wirkstoffe in der Sockeltherapie zu Baseline • Abnormale Albuminkonzentration zu Baseline • BMI zu Baseline (< 18, [18; 20[, [20; 25[, ≥ 25) • Mittlere Zeit bis zum MGIT-Signal (Tage) zu Baseline (≤ 6,]6; 12],]12; 18],]18; 42[, 42) • AFB-Score zu Baseline • Bedaquilin-MIC zu Baseline • Clofazimin-MIC zu Baseline

¹⁾ Diese Alterskohorte entspricht dem neu zu bewertenden Anwendungsgebiet und stellt damit die bewertungsrelevante Kohorte für die vorliegende Nutzenbewertung dar.

²⁾ Es werden 10 Fragen (ja = 1 Punkt, nein oder unbekannt = 0 Punkte) zur Exposition zu einem infektiösen MDR-TB-Fall (Betreuungsverhältnis, Häufigkeit und Ort des Kontakts, Symptome und TB-Diagnose des MDR-TB-Falls) abgefragt. Der Maximalwert kann 10 Punkte betragen. Bei ≥ 4 Punkten wird von einer klinisch relevanten Exposition im Sinne eines Erfüllens des Einschlusskriteriums ausgegangen. Wenn 2 Signalfragen (Person im gleichen Haushalt lebend und das Kind jeden Tag sehend) mit ja beantwortet werden und der infektiöse MDR-TB-Fall innerhalb der letzten 12 Monate diagnostiziert wurde, wurde ebenfalls von einer klinisch relevanten Exposition ausgegangen.

Abkürzungen: AFB: Säurefeste Bazillen; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; bpm: beats per minute; 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: Multi-resistente Tuberkulose; MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube; MIC: Minimale Hemmkonzentration; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBC/HPF: Red Blood Cells Per High-Power Field; TB: Tuberkulose; ULN: Upper Limit of Normal; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie C211 für Kohorte 2

Intervention
<p>Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie zur Behandlung der MDR-TB</p> <p>Die Einnahme von Bedaquilin und der Sockeltherapie sollte unter direkter Überwachung stattfinden (directly observed therapy).</p> <p><u>Bedaquilin-Behandlung für 24 Wochen, oral</u></p> <p>Kohorte 2 (≥ 5 bis < 12 Jahre)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 1 und 2: 10 Tabletten mit 20 mg Bedaquilin (= 200 mg) einmal täglich • Woche 3 bis 24: 5 Tabletten mit 20 mg Bedaquilin (= 100 mg) dreimal pro Woche (Erhaltungsperiode) <p>Dosisunterbrechungen sollten vermieden werden und Dosismodifikationen waren nicht erlaubt. ¹⁾ Bei einer kürzeren Unterbrechung von ≤ 14 Tagen mit der Anfangsdosis oder ≤ 30 Tagen in der Erhaltungsperiode sollte die Therapie direkt nach der Unterbrechung fortgesetzt werden. Bei einer längeren Unterbrechung der Therapie von > 14 Tagen mit der Anfangsdosis oder > 30 Tagen in der Erhaltungsperiode sollte die Therapie ab Tag 1 erneut gestartet werden. In diesem Fall sollte der Visitenplan bei Tag 1 neu begonnen werden. Trotz der Re-Initiierung der Behandlung wird als Baseline der Beginn der Studie angesehen.</p> <p>Ein erneuter Beginn der Therapie nach einer Unterbrechung sollte nur einmal erfolgen.</p>
<p><u>Sockeltherapie</u></p> <p>Die Auswahl der Sockeltherapie einschließlich einer verkürzten Sockeltherapie erfolgte in Einklang mit der WHO-Leitlinie, den nationalen Behandlungsprogrammen und dem aktuellen Behandlungsstandard. Bedaquilin sollte nur in Kombination mit mindestens 3 Wirkstoffen angewendet werden, gegen die sich das Isolat in vitro als empfindlich erwiesen hat. Sofern keine In-vitro-Ergebnisse der Resistenztests verfügbar waren, sollten mindestens 4 andere Wirkstoffe eingesetzt werden, gegen die das Isolat in vitro wahrscheinlich empfindlich wäre. Die Sockeltherapie kann abhängig von Laborergebnissen, klinischem Verlauf der Erkrankung, Liefermangel der Arzneimittel und Toxizität bzw. Toleranz modifiziert werden.¹⁾</p>

Intervention

Der Start einer Sockeltherapie erfolgte zu Baseline oder bis zu 8 Wochen vor Baseline. Nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin wurde die Behandlung mit der Sockeltherapie unter der ärztlichen Aufsicht fortgeführt.

Lange Sockeltherapie

Alle Personen mit positiver Kultur, die eine lange Sockeltherapie erhalten, sollten für mindestens 52 Wochen nach Kulturkonversion mit der Sockeltherapie weiterbehandelt werden. Personen ohne positive Kultur sollten die Sockeltherapie gemäß den Leitlinien der WHO oder den nationalen Behandlungsprogrammen erhalten.

Verkürzte Sockeltherapie

Mit dem Amendment vom 13.06.2017 wurde als weitere Option für Personen mit einer unkomplizierten MDR-TB oder in Abhängigkeit lokaler Standards auch für Patientinnen und Patienten mit einer wahrscheinlichen MDR-TB eine verkürzte Sockeltherapie von 36 bis 44 Wochen eingeführt. Die verkürzte Sockeltherapie kam in der Kohorte 2 nicht zur Anwendung. Daher wird auf eine detaillierte Beschreibung verzichtet.

Nicht erlaubte Begleitmedikation

- Systemische Anwendung moderater oder starker CYP3A4-Inhibitoren (u. a. Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol; Ketolid-Antibiotika wie Telithromycin und Makrolid-Antibiotika) für > 2 Wochen
- Systemische Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (u. a. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifamycin, systemische Mehrfachdosierung von Dexamethason)
- Delamanid
- ART bei Post-Baseline HIV-diagnostizierten Personen mit Ausnahme
 - eines dreifachen Therapieregimes bestehend aus den NRTI Zidovudin, Lamivudin und Abacavir
 - eines auf Nevirapin basierenden Regimes bestehend aus Nevirapin in Kombination mit NRTI
 Das ärztliche Prüfungspersonal sollte den Nutzen und die Risiken der ART in Zusammenhang der Koinfektion mit MDR-TB bewerten.
- Arzneimittel, durch die das Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung²⁾ besteht, wie beispielsweise:
 - Neuroleptika: Phenothiazin, Thioridazin, Haloperidol, Chlorpromazin, Trifluoperazin, Pericyclin, Prochlorperazin, Fluphenazin, Sertindol, Pimozid
 - Azithromycin
 - Chinolon-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)
 - Trizyklische Antidepressiva, inklusive Amitriptylin, Dexepin, Desipramin, Imipramin und Clomipramin
 - Prokinetisches Cisaprid
 - Nicht-sedierende Antihistaminika Astemizol und Terfenadin
 - Declamanid
- Arzneimittel, die in Verdacht stehen, muskuläre Schäden (Myopathien) auszulösen^{2,3)}:
 - Griseofulvin
 - Statine

Intervention

<p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Alle verschriebenen und nicht verschreibungspflichtigen Medikamente, die bereits vor Beginn der Studie eingenommen wurden, können weiterhin eingesetzt werden mit Ausnahme der oben beschriebenen nicht erlaubten Begleitmedikation.</p> <p>¹⁾ Sofern UE oder Laborparameter der Toxizität Schweregrad 1 oder 2 auftreten bzw. festgestellt werden, können die Patientinnen und Patienten die Studienmedikation weiterhin einnehmen. Bei UE oder Laborparametern 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>²⁾ Die Arzneimittel dürfen innerhalb von 7 Tagen sowie bei Declamanid innerhalb von 8 Wochen vor Therapiebeginn mit Bedaquilin nicht eingenommen werden, andernfalls wird die Patientin / der Patient aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p>³⁾ Die Arzneimittel dürfen 30 Tage nach Beenden der Einnahme von Bedaquilin erneut eingenommen werden.</p> <p>Abkürzungen: ART: Antiretrovirale Therapie; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose; NRTI: Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; WHO: Weltgesundheitsorganisation.</p>
--

Protokolländerungen zu Studie C211

Zum Protokoll der Studie C211 (Originalprotokoll vom 30. Oktober 2014) gab es insgesamt 5 Amendments, von denen 2 vor Studienbeginn (Amendment 1 am 18. Dezember 2014, Amendment 2 am 25. April 2016) und 3 nach Screening der/des ersten Studienteilnehmenden der Kohorte 2 (18. Oktober 2016) erstellt wurden. Es werden nachfolgend die relevanten Protokolländerungen nach der ersten Visite der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten dargestellt.

Amendment 3 vom 7. Dezember 2016 (zu dem Zeitpunkt war 1 Person bereits in die Kohorte 2 eingeschlossen)

- Ergänzung zusätzlicher Sicherheitsbewertungen auf Wunsch der FDA (U. S. Food and Drug Administration) und nach Diskussion mit pädiatrischen Nephrologen:
 - Zusätzliche Urinalanalysen
 - 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.
- Klarstellung, dass, sofern ein Ergebnis der genotypischen Testung auf MDR-TB mittels *GeneXpert* oder der phenotypischen Resistenztestung („drug-susceptibility testing“) von einer behandelnden TB-Klinik < 6 Monate vor der Screening-Visite verfügbar ist, kann diese für den Einschluss von Patientinnen und Patienten verwendet werden.
- Klarstellung, dass eine induzierte Sputumprobe gegenüber einer mittels Magenspülung gewonnenen Probe für den Test mittels *GeneXpert*, für den Nachweis von Mykobakterien (Säurefeste Bazillen im Abstrich (AFB-Abstrich)) und für qualitative Kulturen präferiert wird.
- Klarstellung, dass eine Sputumgewinnung am Morgen bevorzugt wird.
- Klarstellung, dass der *GeneXpert*-Test für alle Baseline-Proben durchgeführt wird.
- Änderungen der Ausschlusskriterien:
 - Ausschluss von Personen mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² (Schwartz-Formel) zum Screening
 - Ausschluss von Personen mit einer Hämaturie zum Screening-Zeitpunkt oder innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss

Amendment 4 vom 13. Juni 2017 (zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt 5 Personen in die Kohorte 2 eingeschlossen)

- Ergänzung eines hepatischen Sicherheitsmonitorings, da 2 potentielle hepatotoxische Fälle während der Studie aufgetreten sind
- Ergänzung der Möglichkeit einer Wiederaufnahme der Bedaquilin-Behandlung nach einer > 14-tägigen Einnahmepause, sofern diese medizinisch gerechtfertigt ist und nach gemeinsamer Überprüfung mit dem Sponsor
- Ergänzung der Möglichkeit des Einsatzes einer verkürzten Sockeltherapie gemäß WHO für Personen mit einer unkomplizierten MDR-TB

Amendment 5 vom 8. November 2018 (zu diesem Zeitpunkt waren alle Personen in die Kohorte 2 eingeschlossen und es hatten 14 von 15 behandelten Personen die 24-wöchige Behandlung abgeschlossen)

- Änderungen, die die Kohorten 3 und 4 betreffen (u. a. Aufnahme der ausgewählten Bedaquilin-Dosierung für Kohorte 3 in das Protokoll; Ermöglichung des Einschlusses von HIV-infizierten Kindern (Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien))
- Änderungen im Endpunkt vorteilhaftes Behandlungsergebnis, Klarstellung hinsichtlich Kriterien, die nach dem Consensus Statement für ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis berücksichtigt werden sollten:
 - Klarstellung, dass die globale Beurteilung nach den Kriterien des Consensus Statement von Seddon et al. (2013) durchgeführt werden soll. Diese sollte die Bewertung aller Anzeichen und Symptome der TB und die Bewertung der radiologischen Verbesserung beinhalten. Die Bewertung der verschiedenen Anzeichen und Symptome wurde als separate Beurteilung zum Screening und zu definierten Post-Baseline-Visiten aufgenommen.
 - Klarstellung, dass die radiologische Beurteilung nach standardisierten Kriterien gemäß Consensus Statement erfolgen sollte.
 - Klarstellung, dass die mikrobiologischen Kriterien für ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis nur für Personen anwendbar sind, welche die Diagnose einer bestätigten MDR-TB zum Zeitpunkt des Screenings und eine positive Kultur zum Zeitpunkt des Screenings oder Baseline aufwiesen.
 - Ergänzung einer vierten mikrobiologischen Kategorie in der Definition des vorteilhaften Behandlungsergebnisses.
- Aufnahme von Clofazimin als erlaubtes Medikament in der langen Sockeltherapie

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Dossier des pU, der Studienbericht der Studie C211 einschließlich Studienprotokoll und SAP sowie die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Nachfolgend ist das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Abklingen der klinischen TB-Symptomatik	Morbidität	Ja	Nein
Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf		Ja	Ergänzend
Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf		Ja	Nein
Vorteilhaftes Behandlungsergebnis		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

Abkürzungen: pU: pharmazeutischer Unternehmer; TB: Tuberkulose.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Das Gesamtüberleben in der Studie C211 ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Bei Überleben oder unbekanntem Überlebensstatus werden die Daten zum letzten dokumentierten Zeitpunkt zensiert.

Der Überlebensstatus wird kontinuierlich erhoben. In der Langzeit-Nachbeobachtung werden die Patientinnen und Patienten mindestens alle 3 Monate nachverfolgt. Bei Personen, welche die Studie vorzeitig abbrechen und ihre Einwilligung zur Erhebung des Gesamtüberlebens geben, wird der Lebendstatus bis Woche 120 nach Baseline alle 6 Monate weiterhin abgefragt.

Todesfälle werden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben. Gemäß Protokoll ist Gesamtmortalität auch als Endpunkt der Wirksamkeit definiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt vom 10.01.2019.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität:

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet. Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Dementsprechend wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.2 Morbidität

Abklingen der klinischen TB-Symptomatik

Der Endpunkt wird aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Der Endpunkt Abklingen der klinischen TB-Symptomatik beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt typische TB-Symptome vorhanden bzw. nicht vorhanden waren.

Der Endpunkt basiert auf der klinischen Beurteilung durch das ärztliche Studienpersonal. Im Modul 4 des Dossiers wird auf die globale TB-Beurteilung nach den Kriterien des Consensus Statement von Seddon et al. (2013) [4] verwiesen. Gemäß Modul 4 und Protokoll-Amendment 5 berücksichtigt die Bewertung der typischen TB-Anzeichen und -Symptome anhaltenden Husten, Gewichtsverlust, Gedeihstörung, anhaltendes Fieber ungeklärter Ursache, anhaltende Lethargie ungeklärter Ursache, reduzierte Spiellust, Pneumonie, Hepatosplenomegalie ungeklärter Ursache, Symptome, die einer Sepsis ähneln, und Nachtschweiß. Bei den entsprechenden Visiten dokumentierte das ärztliche Studienpersonal im eCRF, ob das jeweilige TB-Symptom vorhanden, nicht vorhanden oder nicht bewertet / unbekannt war. Zusammenfassend erfolgte eine globale TB-Beurteilung, ob Anzeichen und Symptome abgeklungen, nicht abgeklungen oder teilweise abgeklungen waren. Der Endpunkt Abklingen der klinischen TB-Symptomatik ist Bestandteil des Endpunktes vorteilhaftes Behandlungsergebnis (siehe unten).

- Erhebungszeitpunkte bezogen auf die 24-wöchige Behandlungsperiode:
 - Bis Protokoll-Amendment 5 vom 08. November 2018: Woche 4, 12 und 24 sowie bei vorzeitigem Abbruch (jeweils globale Bewertung)
 - Ab Protokoll-Amendment 5 vom 08. November 2018: Screening, Woche 4, 8, 12 und 24 sowie bei vorzeitigem Abbruch (zu diesen Zeitpunkten jeweils Erhebung der Einzelsymptome, an Woche 24 und bei vorzeitigem Abbruch auch globale Bewertung)
- Auswertung:

Im Modul 4 des Dossiers wurden die Ergebnisse zum Vorhandensein der einzelnen TB-Symptome zu den Erhebungszeitpunkten Woche 0, 4, 12 und 24 bezogen auf Personen der mITT, für die eine Bewertung zum Erhebungszeitpunkt vorlag, präsentiert (Datenschnitt 10.01.2019). Zu Woche 8 liegen für die Kohorte 2 keine Ergebnisse vor, da zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des Protokoll-Amendments 5 bereits alle Patientinnen und Patienten der Kohorte 2 in die Studie eingeschlossen waren und zuvor eine Erhebung zu Woche 8 nicht vorgesehen war. Zu beachten ist, dass nur für 1 Person Baseline-Werte verfügbar sind, da die Ergänzung der Screening-Erhebung im eCRF im Kontext des Protokoll-Amendments 5

zu einem Zeitpunkt erfolgte, als bereits alle bis auf 1 Person der Kohorte 2 eingeschlossen waren.

In den Studienunterlagen stehen zusätzlich die Ergebnisse der globalen TB-Beurteilung zum Abklingen der Anzeichen und Symptome bezogen auf die mITT-Population zur Verfügung.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar.

Erst mit Protokoll-Amendment 5 vom 08. November 2018 wurde klargestellt, dass die globale Tuberkulose-Beurteilung nach dem Konsensus-Statement von Seddon et al. (2013) durchzuführen ist und eine Beurteilung der TB-Symptomatik enthalten soll. Mit diesem Protokoll-Amendment wurden die einzelnen TB-Symptome, die im Rahmen der Beurteilung der TB-Symptomatik erhoben werden sollen, gelistet und deren Erfassung als separate Evaluation in den eCRF aufgenommen. Zudem wurde definiert, dass die Erhebung der TB-Symptomatik bei den Visiten zum Screening, zu Woche 4, 8, 12 und 24 sowie bei vorzeitigem Studienabbruch erfolgen und die globale TB-Beurteilung hinsichtlich des Abklingens der Anzeichen und Symptome zu Woche 24 stattfinden soll. Bis einschließlich Protokoll-Amendment 4 wurde hinsichtlich der globalen TB-Beurteilung nur aufgeführt, dass das Abklingen der Anzeichen und Symptome der TB (z. B. Fieber, Husten [ohne Auflistung aller relevanten Symptome]) und, falls zutreffend, eine radiologische Verbesserung durch das ärztliche Studienpersonal bewertet sollten. Für alle Patientinnen und Patienten wurden Daten zur Symptomatik im Rahmen der Anamnese erhoben.

Da für fast alle Patientinnen und Patienten die hier relevante 24-wöchige Beobachtungszeit im Geltungsbereich der Protokoll-Amendments 3 und/oder 4 lag, ist unklar, wie bzw. auf welcher Basis das Vorhandensein der einzelnen Symptome bewertet wurde, da die Evaluation der Symptomatik erst später in die (Post)-Baseline-Visiten aufgenommen wurde.

Zudem ist nicht nachvollziehbar, anhand welcher Kriterien die globale Beurteilung, ob die Anzeichen und Symptome der TB abgeklungen waren oder nicht, erfolgte. Es konnten keine Kriterien dafür in den Studienunterlagen identifiziert werden.

Patientenrelevanz und Validität

Das Abklingen der TB-typischen Symptome ist patientenrelevant. Zur Bewertung des Abklingens einer Symptomatik ist Voraussetzung, dass Informationen über die Symptom-Ausprägung zu Baseline vorliegen, um einen Vergleich zu Baseline zu ermöglichen. Nur von 1 Person liegen Daten zur Baseline-Symptomatik vor. Damit lassen sich aus den Daten zum Vorhandensein der Einzelsymptome z. B. zu Woche 24 keine Aussagen zum Abklingen der Symptomatik bzw. zu den Veränderungen im Vergleich zu Baseline ableiten. Zudem ist aufgrund der Unklarheiten in der vorliegenden Operationalisierung nicht nachvollziehbar, inwieweit die Erhebung der einzelnen Symptome und die globale Einschätzung zum Abklingen der Anzeichen und Symptome standardisiert und valide erfolgten.

Zusammenfassend wird der Endpunkt aufgrund der Unklarheiten in der Operationalisierung nicht berücksichtigt.

Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf und Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf

Der Endpunkt wird aufgrund unklarer Patientenrelevanz nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die bestätigte Erregerfreiheit (bestätigte Kulturkonversion) ist in der Studie C211 definiert als 2 aufeinanderfolgende negative mikrobiologische Kulturen aus dem Auswurf oder anderen mikrobiologischen Proben, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen innerhalb des Analysezeitfensters gewonnen wurden. Sofern vorhanden, mussten sämtliche zwischenzeitlich gewonnenen Kulturen ebenfalls negativ (oder kontaminiert oder fehlend) sein. Wenn nur eine negative Kultur zu Post-Baseline vorlag, die die letzte verfügbare Kultur darstellte, wurde der Befund ebenfalls als bestätigte Erregerfreiheit gewertet.

Die Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf ist definiert als das Zeitintervall (in Tagen) von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der ersten von zwei aufeinanderfolgenden negativen mikrobiologischen Kulturen aus dem Auswurf, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen gewonnen wurden. Personen, die keine bestätigte Erregerfreiheit während der Studie bzw. innerhalb des Analysezeitraums erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Sputum-Untersuchung oder am Ende des Analysezeitfensters (je nachdem, was zuerst eintritt) zensiert.

Lag nach einer Bestätigung der Erregerfreiheit im Nachhinein wieder ein bestätigter Erregernachweis (definiert als 2 aufeinanderfolgende positive Kulturnachweise oder 1 einmaliger positiver Kulturnachweis, sofern die Studie danach abgebrochen wird) vor, wurde das Ergebnis der Kulturkonversion überschrieben und die Person wieder als mit kulturell bestätigtem Erreger gewertet.

Der Nachweis der Erregerfreiheit erfolgte mittels eines standardisierten Erregernachweises in Flüssigkultur (Mycobacteria Growth Indicator Tube, MGIT) in den lokalen Laboren. Gemäß Studienprotokoll sollte bei älteren Kindern ausgeworfenes Sputum für die mikrobiologischen Untersuchungen gewonnen werden. Bei Kindern, die nicht dazu in der Lage waren, konnten Magenaspilat, Nasopharyngealsekret, orale Abstriche oder andere respiratorische (z. B. mittels hypertoner Kochsalzlösung induziertes Sputum) oder nicht-respiratorische Proben verwendet werden. Die im Modul 4 des Dossiers beschriebene Operationalisierung bezieht sich auf die bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf.

- Erhebungszeitpunkte bezogen auf die 24-wöchige Behandlungsperiode:
Baseline, Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24 und bei vorzeitigem Abbruch
 - Bei Personen mit positiver Kultur zu Studienbeginn erfolgte die Erhebung monatlich
 - Bei Personen mit kulturnegativer wahrscheinlicher MDR-TB sollten Versuche, Proben zu gewinnen, monatlich für mindestens 2 Monate oder in Übereinstimmung mit den lokalen Standards wiederholt werden.
- Auswertung:
Die Auswertung der Endpunkte Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf und Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit erfolgte für MGIT-auswertbare Personen. MGIT-auswertbare Personen waren definiert als Personen mit bestätigter MDR-TB und gemäß MGIT-Test positivem Erregerstatus zu Baseline (oder während des Screenings, sofern die Proben zu Baseline fehlen oder kontaminiert sind), bei denen mindestens ein MGIT-Ergebnis zu Post-Baseline verfügbar war. Die vorgelegten Ergebnisse beziehen sich auf den Zeitpunkt zu Woche 24 (Datenschnitt 10.01.2019).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt basiert auf einem objektiven Laborparameter ohne Berücksichtigung der Symptomatik der Patientin bzw. des Patienten. Jedoch ist der Status der Erregerfreiheit in der Versorgung und Behandlungskontrolle von TB-Patientinnen und -Patienten ein klinisch bedeutsamer Faktor. Personen mit einem Verdacht auf eine infektiöse Lungen-TB müssen im Sinne des Infektionsschutzes isoliert werden, wobei die Dauer der Isolierung einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten hat. Die Dauer der Isolierung ist abhängig von einem nachweisbaren Rückgang der Erregerausscheidung und dem klinischen Ansprechen auf die Therapie. Die Erregerfreiheit ist aufgrund der nicht mehr vorhandenen Ansteckungsgefahr eine Voraussetzung für die Aufhebung der Isolierung bei Patientinnen und Patienten, bei denen die mikrobiologischen Untersuchungen erfolgreich durchgeführt werden können. Ein Teil des vorliegenden AWG ist jedoch durch das Fehlen des Erregernachweises gekennzeichnet (wahrscheinliche MDR-TB). Bei Kindern ist die Gewinnung von adäquaten Sputumproben mit Schwierigkeiten verbunden [5]. Im Studienprotokoll wird ausgeführt, dass selbst bei Vorliegen von Testmaterial der Erregernachweis anhand der Kulturproben bei Kindern mit aktiver TB nicht in jedem Fall erbracht werden kann. In diesen Fällen ist der Zeitpunkt der Entisolierung von anderen Faktoren abhängig und je nach Einzelfall zu entscheiden.

In der Studie C211 werden in dem Endpunkt nur MGIT-auswertbare Patientinnen und Patienten berücksichtigt, also ausschließlich Personen mit einem positiven Erregernachweis zu Studienbeginn und mit mindestens einem Kulturergebnis zu Post-Baseline. Personen ohne Erregernachweis zu Baseline (wahrscheinliche MDR-TB) oder ohne erfolgreich durchgeführten MGIT-Test zu Post-Baseline werden ausgeschlossen. Für diese Personen lassen sich aus dem Endpunkt keine Aussagen zu den Effekten von Bedaquilin ableiten.

Der Nachweis der Erregerfreiheit erfolgte anhand eines standardisierten Verfahrens (MGIT). Als Kriterium für eine bestätigte Erregerfreiheit wurde das Vorliegen von 2 konsekutiven negativen Kulturen im Abstand von 25 Tagen bzw. einer negativen Kultur, wenn diese die letzte verfügbare Kultur darstellte, definiert. Zu beachten ist, dass die Aussagekraft eines Befundes zur Erregerfreiheit basierend auf nur einer negativen Kultur eingeschränkt ist.

Die Patientenrelevanz des Endpunktes wird als unklar bewertet. Es lassen sich anhand der vorliegenden Operationalisierung keine Aussagen zum Effekt von Bedaquilin auf die Dauer der Isolierung für das gesamte vorliegende AWG der bestätigten und wahrscheinlichen MDR-TB ableiten.

Vorteilhaftes Behandlungsergebnis

Der Endpunkt wird aufgrund der Limitationen in der Operationalisierung und der daraus resultierenden fehlenden Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Das vorteilhafte Behandlungsergebnis wurde vom pU als Operationalisierung für eine Heilung vorgelegt. Vorteilhafte Behandlungsergebnis ist in der Studie C211 definiert als das Vorliegen folgender 3 Kriterien:

1. Abschluss der MDR-TB-Behandlung gemäß Behandlungsplan und
2. Abklingen der Anzeichen und Symptome der TB gemäß globaler TB-Beurteilung durch das ärztliche Studienpersonal (inklusive einer Verbesserung in den radiologischen Befunden) und
3. Klassifikation in eine der folgenden mikrobiologischen Kategorien (gilt nur für MGIT-auswertbare Personen mit bestätigter MDR-TB)
 - Kategorie 1: Es lagen mikrobiologische Proben (inkl. Auswurfproben) für das Analysezeitfenster (hier bis Woche 24) vor: Für ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis musste eine bestätigte Kulturkonversion (d. h. eine bestätigte Erregerfreiheit, siehe oben) innerhalb des Analysezeitfensters erreicht worden sein.
 - Kategorie 2: Es lagen zu Post-Baseline keine oder nur eine Auswurfprobe mit Kulturnachweis vor:
 - Falls eine Person keine Sputumproben Post-Baseline produzieren konnte, wurde ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis angenommen, sofern die Kriterien 1 und 2 erfüllt waren.
 - Falls für eine Person Post-Baseline eine einzige Probe mit positivem Kulturnachweis vorlag, sollte die globale TB-Beurteilung durch das ärztliche Studienpersonal, die das Abklingen der Anzeichen und Symptome der TB feststellte, mindestens 6 Monate nach der positiven Kultur durchgeführt worden sein.
 - Kategorie 3: Es lagen mindestens 2 adäquate Post-Baseline-Sputumproben vor, deren Kulturnachweis negativ für MDR-TB war, aber die Person war nicht in der Lage, Sputum über das gesamte Analysezeitfenster zu produzieren: Die Person wurde mit vorteilhaftem Behandlungsergebnis klassifiziert, sofern die letzten 2 Kulturen negativ und die Kriterien 1 und 2 erfüllt waren.
 - Kategorie 4 (Ergänzung mit Amendment 5): Es lag Post-Baseline nur eine Auswurfprobe vor, deren Kulturnachweis negativ war und welche die letzte verfügbare Probe darstellte: Die Person wurde mit vorteilhaftem Behandlungsergebnis klassifiziert, sofern die Kriterien 1 und 2 erfüllt waren.

Die globale TB-Beurteilung umfasste die klinische Einschätzung des ärztlichen Studienpersonals, ob die Anzeichen und Symptome der TB abgeklungen, nicht abgeklungen oder teilweise abgeklungen waren. Bis einschließlich Protokoll-Amendment 4 war in den Studienunterlagen nicht definiert, welche Anzeichen und Symptome bei der Einschätzung berücksichtigt werden sollten. Exemplarisch wurden Fieber und Husten genannt und darauf hingewiesen, dass, falls zutreffend, eine radiologische Verbesserung berücksichtigt werden sollte. Für alle Patientinnen und Patienten wurden Daten zur Symptomatik im Rahmen der Anamnese erhoben.

Seit Protokoll-Amendment 5 ist definiert, dass die globale TB-Beurteilung durch das ärztliche Studienpersonal auf den Kriterien des Consensus Statement von Seddon et al. 2013 basiert und eine klinische und eine radiologische Bewertung umfasst. Für die klinische Einschätzung soll das Vorhandensein der typischen TB-Symptome anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Gedeihstörung, anhaltendes Fieber ungeklärter Ursache, anhaltende Lethargie ungeklärter Ursache, reduzierte

Spiellust, Pneumonie, Hepatosplenomegalie ungeklärter Ursache, Symptome, die einer Sepsis ähneln, und Nachtschweiß bewertet werden. Ab Protokoll-Amendment 5 dokumentierte dazu das ärztliche Studienpersonal im eCRF, ob das jeweilige TB-Symptom vorhanden, nicht vorhanden oder nicht bewertet oder unbekannt war.

Detaillierte Informationen zum Erregernachweis sind unter dem Endpunkt bestätigte Erregerfreiheit dargestellt.

- Erhebungszeitpunkte bezogen auf die 24-wöchige Behandlungsperiode:
 - Globale TB-Bewertung: siehe Endpunkt Abklingen der klinischen TB-Symptomatik
 - Radiologische Bewertung: Screening, Woche 4, 8 und 24
 - Mikrobiologische Bewertung: siehe Endpunkt bestätigte Erregerfreiheit
- Auswertung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für Woche 24 basierend auf der ITT- und mITT-Population (Missing=Failure-Methode).

Bewertung

Die Operationalisierung ist für die oben genannten Kriterien 1 und 3 nachvollziehbar. Hinsichtlich des Kriteriums 2 bestehen Unklarheiten (siehe auch Endpunkt Abklingen der klinischen Symptomatik). Da für fast alle Patientinnen und Patienten die hier relevante 24-wöchige Beobachtungszeit im Geltungsbereich der Protokoll-Amendments 3 und/oder 4 lag und erst mit Protokoll-Amendment 5 vom 08. November 2018 klargestellt wurde, dass die globale TB-Beurteilung nach dem Konsensus-Statement von Seddon et al. (2013) durchzuführen ist und definiert wurde, welche Anzeichen und Symptome bei der klinischen Beurteilung zu berücksichtigen sind, ist unklar, auf welcher Basis das Studienpersonal die globale Beurteilung getroffen hat. Allerdings kann auch basierend auf Protokoll-Amendment 5 nicht nachvollzogen werden, anhand welcher Kriterien die Zuordnung zu den 3 Ausprägungen der globalen Beurteilung erfolgen sollte.

Patientenrelevanz und Validität

Eine Heilung der MDR-TB wird als patientenrelevant erachtet. Die vorliegende Operationalisierung anhand des vorteilhaften Behandlungsergebnisses zu Woche 24 wird jedoch nicht als eine geeignete Operationalisierung für Heilung in dem vorliegenden AWG bewertet.

Die Kriterien für ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis (Abschluss der geplanten Behandlung, Abklingen der Symptomatik sowie radiologische Verbesserung und Kulturkonversion) entsprechen im Wesentlichen denen für eine Heilung gemäß des Consensus Statements von Seddon et al. [4]. Allerdings müssen als Nachweis der Erregerfreiheit gemäß Seddon et al. [4] mindestens 3 konsekutive negative Kulturen während der Behandlung (mit mindestens einer negativen Kultur in den letzten 12 Behandlungsmonaten und keiner positiven Kultur nach Kulturkonversion) vorliegen, während in der Studie C211 2 konsekutive negative Kulturen im Abstand von 25 Tagen bzw. eine negative Kultur, wenn diese die letzte verfügbare Kultur darstellte, ausreichte. Dementsprechend ist von einer eingeschränkten Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Kriterium in Bezug auf eine Erregerfreiheit auszugehen. (Für nähere Informationen zur Bestimmung der Erregerfreiheit in der Studie C211 wird auf den Endpunkt bestätigte Erregerfreiheit verwiesen.)

Bei dem Großteil der Patientinnen und Patienten gehen nur die 2 Kriterien Abschluss der MDR-TB-Behandlung gemäß Behandlungsplan und Abklingen der Anzeichen und Symptome der TB gemäß globaler TB-Beurteilung in die Bewertung des Endpunktes ein, da für diese Personen keine

kulturellen Nachweise des Erregers vorliegen und dadurch die Bewertung des mikrobiellen Status als drittes Kriterium entfällt. Der pU argumentiert, dass der Endpunkt aufgrund der Schwierigkeit der Probenentnahme bei Kindern gemäß Leitlinie ohne den Erregernachweis bewertet werden kann und Kinder als wahrscheinlich geheilt gelten, wenn sie die TB-Behandlung vollständig abgeschlossen haben und körperliche, radiologische Anzeichen und Symptome zurückgegangen sind [4].

Das erste Kriterium Abschluss der MDR-TB-Behandlung gemäß Behandlungsplan kann zu dem vorgelegten Datenschnitt (Woche 24) nicht abschließend beurteilt werden, sondern protokollgemäß erst zu Woche 120. Die Aussagekraft des Ergebnisses für dieses Kriterium ist daher sehr eingeschränkt.

Hinsichtlich des zweiten Kriteriums des durch das ärztliche Prüfpersonal festgestellten Abklings der TB-Symptomatik ist unklar, inwieweit die globale Einschätzung (abgeklungen, teilweise abgeklungen, nicht abgeklungen) nach standardisierten Kriterien durchgeführt wurde und dementsprechend die Erhebung valide erfolgte (siehe Endpunkt Abklingen der klinischen TB-Symptomatik).

Zusammenfassend wird der Endpunkt vorteilhaftes Behandlungsergebnis in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant bewertet. Es lassen sich aus dem Endpunkt zu Woche 24 keine Aussagen zu patientenrelevanten Effekten von Bedaquilin in Bezug auf Heilung für das vorliegende AWG ableiten. Der Endpunkt wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.3 Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität in der Studie C211 erhoben.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands der Patientinnen und Patienten, d. h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen (inklusive abnormaler Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit, welche/s während des Verlaufs der Studie auftritt, unabhängig davon, ob das Ereignis in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation steht. In der Studie C211 wird jegliche klinisch relevante Änderung als UE ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende kontinuierlich erhoben. Persistierende UE sollen bis zur Auflösung des UE oder bis zum Erreichen eines stabilen Zustandes nachverfolgt werden.

Neben Laboruntersuchungen, EKG, Röntgenuntersuchungen und körperlichen Untersuchungen werden im Rahmen der Sicherheitsbewertung Tests der Sehkraft und des Hörvermögens durchgeführt:

- 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 „Hilco Kids Near Point Reading“-Karten konnten nicht identifiziert werden.

- Tests zur Untersuchung des Hörvermögens nach lokalem Standard werden, sofern möglich, bei Personen mit einer injizierbaren Sockeltherapie vorgenommen. Verlust des Hörvermögens wird unterteilt in Hörverlust bei Hochfrequenzen, Verlust der Sprachfrequenzen. Zusätzlich wird in unilateral und bilateral eingeteilt.

Die UE werden anhand MedDRA-Version 21.1 nach Systemorganklassen und Preferred Terms kodiert. Gemäß Protokoll werden UE und klinische Laborwerte anhand der Toxizitätstabelle der pädiatrischen Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) von November 2007 in die Schweregrade 1–4 klassifiziert. 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“ [4] bestimmt, da diese nicht durch die DMID-Klassifikation abgedeckt sind.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde ein UE definiert, das

- tödlich war,
- lebensbedrohlich war,
- zu einer Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führte,
- zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte,
- eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler war,
- einen Verdacht auf eine Übertragung eines infektiösen Erregers über ein Medizinprodukt darstellt oder
- als ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft wurde.

Als UE von besonderem Interesse wurden folgende standardisierte MedDRA-Abfragen (SMQ) definiert:

- Akute Pankreatitis (enge und breite B-Terme)
- Rhabdomyolyse/Myopathie (enge A-Terme)
- Schwere UE der Haut (enge und breite Terme)
- Torsades de Pointes / QT-Verlängerung (enge und breite Terme)
- Hepatische Dysfunktion (ausgewählte Sub-SMQ) definiert als:
 - Alle engen und breiten Terme der Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs
 - Alle engen Terme von Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschädigungen bedingte Erkrankungen
 - Alle engen Terme von nicht-infektiöser Hepatitis
 - Alle engen Terme von leberbedingten Untersuchungen, Zeichen und Symptomen
 - Alle engen Terme von leberbedingten Koagulations- und Blutungsstörungen

Zusätzliche Laborparameter von Interesse gemäß Protokoll sind:

- Persistierende Hämaturie: 3 konsekutive Urinalysen mit > 4 RBC/HPF (Red Blood Cells per High Power Field) ohne andere offensichtliche Ursache
- Persistierende Hämaturie und klinisch signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion definiert als eine Verringerung der Kreatinin-Clearance um 30 % berechnet mit der Schwartz-Formel.

UE werden entsprechend der Studienperiode (Screening, Bedaquilin-Behandlung, Follow-up) berichtet. Die Analysen beziehen sich auf treatment-emergent UE, welche definiert sind als UE, die nach Beginn der Analyseperiode (z. B. Bedaquilin-Behandlungsperiode) zum ersten Mal aufgetreten sind oder sich verschlechtert hatten.

- Erhebung:
Die Erhebung der UE erfolgte kontinuierlich ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung während des Screenings bis zum Studienende.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für die Bedaquilin-Behandlungsperiode und die Gesamtbehandlungsperiode. Die Bedaquilin-Behandlungsperiode umfasst die Zeit ab der ersten Einnahme von Bedaquilin bis eine Woche nach der letzten Dosis. Die Auswertung für die Gesamtbehandlungsperiode berücksichtigt UE, die während der Bedaquilin-Behandlungsperiode und der nachfolgenden Weiterbehandlung mit der Sockeltherapie aufgetreten sind.
Die aufgetretenen UE werden nach Preferred Term und Systemorganklasse dargestellt. Es werden folgende Kategorien zusammengefasst:
 - Alle UE
 - UE des Grades ≥ 3
 - SUE
 - UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin führen
 - UE, die zum Therapieabbruch der Sockeltherapie führen

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Die Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte Ereignisse abbilden können.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Die Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte ist nachfolgend zusammenfassend abgebildet.

Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie C211

Studienvisite Endpunkt	Base- line	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 16	Woche 20	Woche 24	Bei vorzeitigem Abbruch
Gesamtüberleben	Kontinuierlich während der 24-wöchigen Bedaquilin-Behandlungsperiode ¹⁾							
Bestätigte Erregerfreiheit ²⁾	x	x	x	x	x	x	x	x
UE	Kontinuierlich ³⁾							

¹⁾ Für die Erhebung des Überlebensstatus in der Langzeit-Nachbeobachtung werden die Personen mindestens 3 Monate nachverfolgt. Bei Personen, welche die Studie vorzeitig abbrechen und ihre Einwilligung zur Erhebung des Gesamtüberlebens geben, wird der Lebendstatus bis Woche 120 nach Baseline alle 6 Monate weiterhin abgefragt.

²⁾ Der Endpunkt wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Es sind nur die Informationen zu den Erhebungszeitpunkten der 24-wöchigen Bedaquilin-Behandlungsperiode abgebildet.

³⁾ Die Erhebung der UE erfolgte kontinuierlich ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung während des Screenings bis zum Studienende.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulation

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

Modified Intention-to-Treat-(mITT)-Population (N = 13): Alle Personen der ITT-Population mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB.

MGIT-auswertbare Patientinnen und Patienten (N = 3): Personen mit bestätigter MDR-TB und MGIT-auswertbaren Proben zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline

Berücksichtigter Datenschnitt

Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die Analysen zum Datenschnitt 10. Januar 2019 (CSR vom 21. Oktober 2019). Das entspricht dem Datenschnitt der primären Analyse für die Kohorte 2 der Studie C211.

Analysen der in der Nutzenbewertung berücksichtigten bzw. ergänzend dargestellten Endpunkte

Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen und zur bestätigten Erregerfreiheit wurden anhand einer binären Auswertung analysiert; es wurden Ereignisraten präsentiert. Die Auswertung zum Gesamtüberleben war als Ereigniszeit-Analyse geplant.

Subgruppenanalysen

Im Dossier wurden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential der Studie C211 wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns auf Studienebene und Endpunktebene als hoch eingeschätzt.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Kohorte 2 (Altersklasse ≥ 5 bis < 12 Jahre) der Studie C211 herangezogen. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Es liegt der Datenschnitt der primären Analyse für die Kohorte 2 vom 10.01.2019 vor.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 6: Allgemeine Angaben zur Studie C211 (Kohorte 2)

Studie C211	Bedaquilin plus Sockeltherapie n (%)
Gescreent	17
Eingeschlossen (Einverständniserklärung unterzeichnet)	17 (100)
ITT-Population ¹⁾	15 (88,2)
mITT-Population ²⁾	13 (76,5)
Ausschluss aus mITT-Population aufgrund von Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) ³⁾ Sensitivität gegenüber Rifampicin ³⁾	1 (5,9) 1 (5,9)
Behandlung mit Bedaquilin	
Abgeschlossen ⁴⁾	10 (66,7)
Abgebrochen ⁴⁾	5 (33,3)
Aufgrund von UE	3 (20,0)
Aufgrund Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien	1 (6,7)
Aufgrund Empfindlichkeit gegenüber Rifampicin	1 (6,7)
Behandlung mit der Sockeltherapie	
Laufend ⁴⁾	9 (60,0)
Abgeschlossen ⁴⁾	4 (26,7)
Abgebrochen ⁴⁾	2 (13,3)
Aufgrund Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien	1 (6,7)
Aufgrund Empfindlichkeit gegenüber Rifampicin	1 (6,7)
Teilnahme an Studienuntersuchungen	
Laufend ⁴⁾	13 (86,7)
Abgebrochen ⁴⁾	2 (13,3)
Aufgrund Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien	1 (6,7)
Aufgrund Empfindlichkeit gegenüber Rifampicin	1 (6,7)
Studienstatus	
Laufend ⁴⁾	14 (93,3)
Abgebrochen ⁴⁾	1 (6,7)
Lost to Follow-up	1 (6,7)
Wesentliche Protokollverletzungen	4 (26,7)
Nicht-Erfüllen der Einschlusskriterien ^{4,5)}	2 (13,3)
Erhalt einer falschen Behandlung oder Dosis ⁴⁾	2 (13,3)
Angaben zur Beobachtungsdauer: Anzahl der Personen zu den Visiten ⁴⁾	
Baseline bis Woche 2	15 (100)
Woche 4 bis Woche 8	14 (93,3)

Studie C211	Bedaquilin plus Sockeltherapie n (%)
Woche 12 bis Woche 24	13 (86,7)
Woche 28	12 (80,0)
Woche 32 bis Woche 40	11 (73,3)
Woche 48	9 (60,0)
Woche 60	7 (46,7)
Woche 72	3 (20,0)
Woche 84	4 (26,7)
Woche 96	1 (6,7)

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

²⁾ mITT-Population: Alle Personen der ITT-Population mit bestätigter oder wahrscheinlicher MDR-TB.

³⁾ Prozentangaben bezogen auf die Population der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

⁴⁾ Prozentangaben bezogen auf ITT-Population

⁵⁾ Die Personen erfüllten zwar beim Screening die Einschlusskriterien, aber die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen, die nach dem Screening verfügbar wurden, ergaben die Protokollabweichungen.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose; mITT: modified Intention-to-Treat; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie C211 (Kohorte 2)

Studie C211	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ¹⁾
Alter (Jahre) Mittelwert (SD) Median (min; max)	 7,2 (1,42) 7,0 (5;10)
Geschlecht, n (%) Männlich Weiblich	 6 (40,0) 9 (60,0)
Region, n (%) Philippinen Russland Südafrika	 1 (6,7) 5 (33,3) 9 (60,0)
Gewicht, kg Mittelwert (SD) Median (min; max)	 23,63 (5,82) 22,60 (13,9; 35,5)
BMI, kg/m² Mittelwert (SD) Median (min; max)	 15,61 (2,17) 16,20 (11,1; 18,8)
Ausmaß der Resistenz des M.-tuberculosis-Stamms, n (%) Bestätigte MDR-TB MDR-TB H&R ²⁾ MDR-TB RR ³⁾ Wahrscheinliche MDR-TB ⁴⁾ MDR-TB H&R ²⁾ Pre-XDR-TB ⁵⁾ resistent gegenüber Injectables DS-TB ⁶⁾ Andere ⁷⁾	 10 (66,7) 5 (33,3) 5 (33,3) 3 (20,0) 1 (6,7) 2 (13,3) 1 (6,7) 1 (6,7)

Studie C211	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ¹⁾
<i>Resistenzuntersuchung zu Baseline, n (%) ⁸⁾</i>	
Bedaquilin	
Anzahl an Personen mit verfügbarem Testergebnis	2 (15,4)
Sensitiv gegenüber AM	2 (15,4)
Rifampicin	
Anzahl an Personen mit verfügbarem Testergebnis	10 (76,9)
Resistent gegenüber AM	10 (76,9)
Isoniazid	
Anzahl an Personen mit verfügbarem Testergebnis	8 (61,5)
Resistent gegenüber AM	5 (38,5)
Clofazimin, Ethambutol, Ethionamid und Pyrazinamid	
Anzahl an Personen mit verfügbarem Testergebnis	2 (15,4)
Resistent gegenüber diesen AM	1 (7,7)
Fluorchinolone und Injectables	
Anzahl an Personen mit verfügbarem Testergebnis	k. A. ⁹⁾
Resistent gegenüber AM	
<i>Abnormale Baseline-Albuminkonzentration, n (%)</i>	
Hoch	2 (13,3)
Normal	13 (86,7)
<i>Kavernen, n (%)</i>	
Keine Kavernen oder Kavernen < 2 cm	12 (80,0)
Kavernen ≥ 2 cm in einer Lunge	3 (20,0)
<i>Medikamentöse TB-Behandlung vor Baseline</i>	
Anzahl der Personen mit vorheriger Behandlung, n (%)	14 (93,3)
<i>Art der TB-Medikation, n (%)</i>	
Aminoglycoside	12 (80,0)
Amikacinsulfat	3 (20,0)
Kanamycin	11 (73,3)
Fluorchinolone	13 (86,7)
Levofloxacin	13 (86,7)
Moxifloxacin	4 (26,7)
Weitere TB-Medikamente	14 (93,3)
Capreomycin	1 (6,7)
Clofazimin	2 (13,3)
Cycloserin	1 (6,7)
Ethambutol	11 (73,3)
Ethionamid	6 (40,0)
Isoniazid	8 (53,3)
PAS-C	4 (26,7)
Protionamid	2 (13,3)
Pyrazinamid	14 (93,3)
Rifampicin	1 (6,7)
Terizidon	8 (53,3)
<i>Krankheitsdauer</i>	
	k. A.
<i>Anamnese/Komorbiditäten (nach Systemorganklasse), n (%)</i>	
Endokrine Erkrankungen	2 (13,3)
Augenerkrankungen	1 (6,7)

Studie C211	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ¹⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (13,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (66,7)
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	1 (6,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (100,0)
Untersuchungen	10 (66,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (60,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (20,0)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (33,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (66,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (46,7)

¹⁾ ITT-Population

²⁾ H&R: Erreger resistent gegen Isoniazid und Rifampizin

³⁾ RR: Erreger resistent gegen Rifampizin (Isoniazid-Empfindlichkeitstestung fehlend oder sensitiv auf Isoniazid)

⁴⁾ Die Resistenzsituation wurde im Fall einer wahrscheinlichen MDR-TB durch die dokumentierte Exposition zu einem mikrobiologisch bestätigten MDR-TB-Fall basierend auf einem standardisierten Fragebogen ermittelt.

⁵⁾ Pre-XDR-TB: Erreger resistent gegenüber Isoniazid und Rifampicin und zudem resistent gegenüber mindestens einem Fluorchinolone und sensitiv gegenüber Kanamycin/Amikacin und Capreomycin ODER sensitiv gegenüber Fluorchinolone und resistent gegen Kanamycin/Amikacin und/oder Capreomycin

⁶⁾ DS-TB: Erreger sensitiv gegenüber Isoniazid und Rifampicin, oder nur gegenüber Rifampicin

⁷⁾ Für eine eingeschlossene und behandelte Person der Studie wurde später festgestellt, dass die Kultur positiv für nicht-tuberkulöse Mykobakterien war.

⁸⁾ Prozentangaben bezogen auf mITT (N = 13)

⁹⁾ Konkrete Angaben zu der Anzahl Getesteter liegen nicht vor. Im CSR wird angegeben, dass keine Resistenz beobachtet wurde.

Abkürzungen: AM: Arzneimittel; BMI: Body Mass Index; CSR: Studienbericht; DS-TB: drug sensitive Tuberkulose; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose; mITT: Modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; Pre-XDR-TB: prä-extensive resistente Tuberkulose; SD: Standardabweichung; TB: Tuberkulose.

Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 8: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie C211 (Kohorte 2)

Studie C211 ¹⁾	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ²⁾
<i>Dauer der Exposition mit Bedaquilin, Wochen ³⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	18,57 (8,21) 23,86 (0,9; 24,1)
<i>Gesamtexpositionsduer der Sockeltherapie, Wochen ⁴⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	54,92 (27,79) 61,0 (1,6; 92,3)
<i>Dosisanpassungen von Bedaquilin, n (%)</i> Unterbrechung	k. A.
<i>Compliance der Bedaquilin-Einnahme, n (%) ⁵⁾</i> Tag 1 bis Tag 14 100%]50%;0%[Tag 15 bis zur letzten Visite (Erhaltungsperiode) [105%;100%[100%	14 (93,3) 1 (6,7) ⁶⁾ N = 14 ⁶⁾ 2 (14,3) 3 (21,4)

Studie C211 ¹⁾	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ²⁾
]100%;95%]	5 (35,7)
]50%;0%[4 (28,6) ⁷⁾

¹⁾ Datenschnitt 10.01.2019

²⁾ ITT-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis Bedaquilin erhalten haben.

³⁾ Dauer der Exposition während der Bedaquilin-Behandlungsperiode (Bedaquilin plus Sockeltherapie)

⁴⁾ Dauer der Exposition während der Bedaquilin-Behandlungsperiode und während der Follow-up-Periode (Weiterbehandlung mit der Sockeltherapie) bis zum Datenschnitt vom 10.01.2019.

⁵⁾ Compliance ist definiert als Prozent der geplanten Dosis, die von der Person eingenommen wurde. Die Compliance wird in Prozent-Kategorien angegeben.

⁶⁾ 1 Person brach die Behandlung während der ersten 2 Wochen aufgrund der Rifampicin-Sensitivität ab.

⁷⁾ 1 Person brach die Behandlung während der Erhaltungsperiode aufgrund der Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien ab. 3 Personen brachen die Behandlung aufgrund von UE (Hepatotoxizität) ab.

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

Tabelle 9: Arzneimittel der Sockeltherapie in der Studie C211 (Kohorte 2)

Studie C211 ¹⁾ Arzneimittel der Sockeltherapie	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ²⁾ n (%)		
	Baseline ³⁾	Während der Bedaquilin-Behandlung	Während der gesamten Studiendauer
Aminoglycoside	13 (86,7)	13 (86,7)	13 (86,7)
Amikacinsulfat	2 (13,3)	2 (13,3)	2 (13,3)
Kanamycin	11 (73,3)	11 (73,3)	12 (80,0)
Fluorchinolone	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)
Levofloxacin	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)
Moxifloxacin	0	1 (6,7)	3 (20,0)
Weitere TB-Medikamente	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)
Capreomycin	2 (13,3)	2 (13,3)	2 (13,3)
Clofazimine	1 (6,7)	1 (6,7)	2 (13,3)
Cycloserine	1 (6,7)	1 (6,7)	1 (6,7)
Ethambutol	11 (73,3)	11 (73,3)	11 (73,3)
Ethionamid	6 (40,0)	6 (40,0)	6 (40,0)
Isoniazid	6 (40,0)	6 (40,0)	7 (46,7)
Linezolid	0	0	1 (6,7)
PAS-C	4 (26,7)	7 (46,7)	8 (53,3)
Protionamid	3 (20,0)	4 (26,7)	4 (26,7)
Pyrazinamid	13 (86,7)	13 (86,7)	13 (86,7)
Terizidon	8 (53,3)	9 (60,0)	9 (60,0)

¹⁾ Datenschnitt 10.01.2019

²⁾ ITT-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis Bedaquilin erhalten haben

³⁾ Angaben beziehen sich auf die Sockeltherapie, die während der ersten 14 Tage der Bedaquilin-Behandlung eingesetzt wurde.

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

Begleitmedikation

Tabelle 10: Begleitmedikationen, die von mind. 20 % der ITT-Population angewendet wurden

Studie C211 ¹⁾ Begleitmedikation	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ²⁾	
	Während der Bedaquilin- Behandlung	Während der gesamten Studiendauer
Jegliche Begleitmedikation, n (%)	14 (93,3)	14 (93,3)
Chlorphenamin-Maleat	1 (6,7)	4 (26,7)
Clotrimazol	0	3 (20,0)
Ibuprofen	1 (6,7)	3 (20,0)
Pyridoxin	9 (60,0)	9 (60,0)
Vitamine, nicht näher spezifiziert	4 (26,7)	4 (26,7)

¹⁾ Datenschnitt 10.01.2019

²⁾ ITT-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis Bedaquilin erhalten haben.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat

3.2 Mortalität

Bis zum Datenschnitt vom 10.01.2019 sind keine Todesfälle aufgetreten.

3.3 Morbidität

Es liegen keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

Bestätigte Erregerfreiheit

Die Ergebnisse zum Endpunkt bestätigte Erregerfreiheit werden ergänzend abgebildet.

Zum Datenschnitt vom 10.01.2019 waren lediglich 3 Personen der Kohorte 2 MGIT-auswertbar (d. h. sie wiesen eine positive Kultur zu Baseline bzw. zum Screening auf und es lag mindestens ein MGIT-Ergebnis zu Post-Baseline vor) und wurden in die Analyse des Endpunktes eingeschlossen.

Alle 3 MGIT-auswertbaren Personen erreichten eine bestätigte Erregerfreiheit.

Aufgrund der geringen Anzahl an Personen in der Auswertung werden die Ergebnisse zur Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit nicht abgebildet.

3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

3.5 Sicherheit

In den Auswertungen der UE wurden Ereignisse ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Bedaquilin berücksichtigt. Ergebnisse liegen für die Bedaquilin-Behandlungsperiode und die Gesamtbehandlungsperiode vor. Die Bedaquilin-Behandlungsperiode umfasst die Zeit ab der ersten Einnahme

von Bedaquilin bis eine Woche nach der letzten Dosis. Die mediane Beobachtungszeit der Bedaquilin-Behandlungsperiode betrug 24 Wochen (min; max: 1; 24). Die Auswertung für die Gesamtbehandlungsperiode berücksichtigt UE der Bedaquilin-Behandlungsperiode sowie die während der nachfolgenden Weiterbehandlung mit der Sockeltherapie bis zum Datenschnitt vom 10.01.2019 aufgetretenen UE und bezieht sich auf eine mediane Beobachtungszeit von 61 Wochen (min; max: 2; 92).

Eine Zusammenfassung der UE ist für die Bedaquilin-Behandlungsperiode und die Gesamtbehandlungsperiode in Tabelle 11 abgebildet.

Tabelle 11: Zusammenfassung der UE in der Studie C211 (Kohorte 2)

Personen mit ≥ 1 Ereignis ¹⁾	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ²⁾	
	Bedaquilin-Behandlungsperiode ³⁾	Gesamte Behandlungsperiode ⁴⁾
UE, n (%)	12 (80,0)	12 (80,0)
UE des Schweregrades ≥ 3 , n (%)	8 (53,3)	8 (53,3)
SUE, n (%)	1 (6,7)	2 (13,3)
UE, das zum Abbruch der Bedaquilin-Behandlung führte, n (%)	3 (20,0)	3 (20,0)
UE, das zum Abbruch ≥ 1 Medikament der Sockeltherapie führte, n (%)	4 (26,7)	4 (26,7)

¹⁾ Datenschnitt 10.01.2019

²⁾ ITT-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis Bedaquilin erhalten haben.

³⁾ Berücksichtigung der UE, die während der Bedaquilin-Behandlungsperiode (Bedaquilin plus Sockeltherapie) aufgetreten sind.

⁴⁾ Berücksichtigung der UE, die während der Bedaquilin-Behandlungsperiode und/oder während der Follow-up-Periode unter Weiterbehandlung mit der Sockeltherapie bis zum Datenschnitt aufgetreten sind.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse und Preferred Terms

Die aufgetretenen UE jeglichen Schweregrades mit einer Inzidenz von 10 % sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Preferred Term dargestellt.

Tabelle 12: UE mit Inzidenz ≥ 10 % jeglichen Schweregrades in der Studie C211 (Kohorte 2)

Personen mit ≥ 1 Ereignis jeglichen Schweregrades ¹⁾ MedDRA Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ²⁾ n (%)	
	Bedaquilin-Behandlungsperiode ³⁾	Gesamte Behandlungsperiode ⁴⁾
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (13,3)	2 (13,3)
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	3 (20,0)	3 (20,0)
Hepatotoxizität	3 (20,0)	3 (20,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (53,3)	8 (53,3)
Acarodermatitis	0	2 (13,3)
Otitis media	2 (13,3)	2 (13,3)
Tinea faciei	0	2 (13,3)

Personen mit ≥ 1 Ereignis jeglichen Schweregrades ¹⁾ MedDRA Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ²⁾ n (%)	
	Bedaquilin-Behandlungsperiode ³⁾	Gesamte Behandlungsperiode ⁴⁾
Infektion der oberen Atemwege	2 (13,3)	2 (13,3)
Untersuchungen	6 (40,0)	6 (40,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (6,7)	2 (13,3)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	2 (13,3)	2 (13,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	5 (33,3)	5 (33,3)
Prothrombinzeit verlängert	5 (33,3)	5 (33,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (6,7)	2 (13,3)
Abnormales Verhalten	1 (6,7)	2 (13,3)
Erkrankungen der Haut u. des Unterhautzellgewebes	0	3 (20,0)
Trockene Haut	0	2 (13,3)

¹⁾ Datenschnitt 10.01.2019

²⁾ ITT-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis Bedaquilin erhalten haben.

³⁾ Berücksichtigung der UE, die während der Bedaquilin-Behandlungsperiode (Bedaquilin plus Sockeltherapie) aufgetreten sind.

⁴⁾ Berücksichtigung der UE, die während der Bedaquilin-Behandlungsperiode und/oder während der Follow-up-Periode unter Weiterbehandlung mit der Sockeltherapie bis zum Datenschnitt aufgetreten sind.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Unerwünschte Ereignisse des Schweregrades ≥ 3

Die aufgetretenen UE des Schweregrades ≥ 3 sind in Tabelle 13 nach Systemorganklasse und Preferred Term abgebildet.

Tabelle 13: UE des Schweregrades ≥ 3 in der Studie C211 (Kohorte 2)

Personen mit ≥ 1 Ereignis des Schweregrades ≥ 3 ¹⁾ MedDRA Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ²⁾ n (%)	
	Bedaquilin-Behandlungsperiode ³⁾	Gesamte Behandlungsperiode ⁴⁾
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	3 (20,0)	3 (20,0)
Hepatotoxizität	3 (20,0)	3 (20,0)
Untersuchungen	5 (33,3)	5 (33,3)
Alanin-Aminotransferase erhöht	0	1 (6,7)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	0	1 (6,7)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	4 (26,7)	4 (26,7)
Prothrombinzeit verlängert	3 (20,0)	4 (26,7)

¹⁾ Datenschnitt 10.01.2019

²⁾ ITT-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis Bedaquilin erhalten haben.

³⁾ Berücksichtigung der UE, die während der Bedaquilin-Behandlungsperiode (Bedaquilin plus Sockeltherapie) aufgetreten sind.

⁴⁾ Berücksichtigung der UE, die während der Bedaquilin-Behandlungsperiode und/oder während der Follow-up-Periode unter Weiterbehandlung mit der Sockeltherapie bis zum Datenschnitt aufgetreten sind.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Unerwünschte schwerwiegende Ereignisse

Die aufgetretenen SUE sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Preferred Term abgebildet.

Tabelle 14: Schwerwiegende UE in der Studie C211 (Kohorte 2)

Personen mit ≥ 1 SUE ¹⁾ MedDRA Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ²⁾ n (%)	
	Bedaquilin-Behandlungsperiode ³⁾	Gesamte Behandlungsperiode ⁴⁾
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	1 (6,7)	1 (6,7)
Hepatotoxizität	1 (6,7)	1 (6,7)
Untersuchungen	0	1 (6,7)
Alanin-Aminotransferase erhöht	0	1 (6,7)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	0	1 (6,7)

¹⁾ Datenschnitt 10.01.2019

²⁾ ITT-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis Bedaquilin erhalten haben.

³⁾ Berücksichtigung der UE, die während der Bedaquilin-Behandlungsperiode (Bedaquilin plus Sockeltherapie) aufgetreten sind.

⁴⁾ Berücksichtigung der UE, die während der Bedaquilin-Behandlungsperiode und/oder während der Follow-up-Periode unter Weiterbehandlung mit der Sockeltherapie bis zum Datenschnitt aufgetreten sind.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die aufgetretenen UE von besonderem Interesse beziehen sich auf Lebererkrankungen (Tabelle 13). Weitere UE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse/Myopathie, schwere UE der Haut, Torsades de Pointes / QT-Verlängerung, persistierende Hämaturie, Verschlechterung der Nierenfunktion) traten nicht auf.

Tabelle 15: UE von besonderem Interesse in der Studie C211 (Kohorte 2)

Personen mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse ¹⁾	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ²⁾ n (%)	
	Bedaquilin-Behandlungsperiode ³⁾	Gesamte Behandlungsperiode ⁴⁾
Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen – umfassende Suche (SMQ)	8 (53,3)	8 (53,3)
schwere Ereignisse	3 (20,0)	3 (20,0)
Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschädigungen bedingte Erkrankungen (SMQ)	3 (20,0)	3 (20,0)
Hepatotoxizität	3 (20,0)	3 (20,0)
Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome (SMQ)	2 (13,3)	2 (13,3)
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (6,7)	2 (13,3)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	2 (13,3)	2 (13,3)

Personen mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse ¹⁾	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ²⁾ n (%)	
	Bedaquilin-Behandlungsperiode ³⁾	Gesamte Behandlungsperiode ⁴⁾
Leberbedingte Koagulations- und Blutungsstörungen (SMQ)	5 (33,3)	5 (33,3)
Prothrombinzeit verlängert	5 (33,3)	5 (33,3)

¹⁾ Datenschnitt 10.01.2019

²⁾ ITT-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis Bedaquilin erhalten haben.

³⁾ Berücksichtigung der UE, die während der Bedaquilin-Behandlungsperiode (Bedaquilin plus Sockeltherapie) aufgetreten sind.

⁴⁾ Berücksichtigung der UE, die während der Bedaquilin-Behandlungsperiode und/oder während der Follow-up-Periode unter Weiterbehandlung mit der Sockeltherapie bis zum Datenschnitt aufgetreten sind.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Sehkraft

Es wurde bei keiner Person eine Verschlechterung der Sehkraft beobachtet.

Hörvermögen

Für 2 Personen (13,3 %) wurden Hörverluste berichtet, welche zu einem Abbruch der Einnahme eines oder mehrerer Medikamente der Sockeltherapie führten.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Bedaquilin

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Bedaquilin, welche die Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 12 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann, umfasst. Bedaquilin wird als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie in diesem AWG eingesetzt.

Für die Nutzenbewertung liegen Daten zu Bedaquilin der Kohorte 2 der Studie C211 vor, in der entsprechend dem neuen AWG Kinder im Alter von 5 bis < 12 Jahren mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB eingeschlossen wurden.

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die Studie C211. Die Studie C211 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antibakteriellen Aktivität von Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie zur Behandlung einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB. In der Studie wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren in 4 Alterskohorten untersucht. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Kohorte 2 (Altersklasse ≥ 5 bis < 12 Jahre; N = 15) relevant. Die Studie umfasst eine Screening-Periode, eine 24-wöchige offene Bedaquilin-Behandlungsperiode, in der Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie angewendet wird, und eine 96-wöchige Follow-up-Periode, in der die Sockeltherapie fortgeführt wird.

Die primären Endpunkte der Studie beziehen sich auf die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin während der 24-wöchigen Behandlung in jeder der 4 Alterskohorten, auf die Untersuchung der Pharmakokinetik von Bedaquilin während der 24-wöchigen Behandlung und die Ableitung einer Dosisempfehlung für die einzelnen Alterskohorten. Weitere Endpunkte sind u. a. Gesamtüberleben, vorteilhaftes Behandlungsergebnis und Kulturkonversion. Patientenberichtete Endpunkte wurden nicht erhoben.

Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Die Studie endet, wenn in jeder Kohorte die Patientinnen und Patienten die 120-wöchige Beobachtungszeit abgeschlossen bzw. die Studie frühzeitig abgebrochen haben. Es liegt die primäre Analyse für die Kohorte 2 mit dem Datenschnitt vom 10.01.2019 vor. Gemäß Modul 4 des Dossiers des pU läuft derzeit die Rekrutierung der Kohorte 3. Die Rekrutierung der Kohorte 4 hat noch nicht begonnen.

Studienpopulation

Die Studienpopulation der Kohorte 2 der Studie C211 (ITT-Population) besteht aus 6 Jungen und 9 Mädchen im Alter zwischen 5 und 10 Jahren (Median 7 Jahre), die in Studienzentren in Südafrika (60 %), Russland (33 %) und Philippinen (7 %) untersucht wurden. 10 Kinder wiesen eine bestätigte MDR-TB (67 %) auf und 3 Kinder eine wahrscheinliche MDR-TB (20 %). 2 Personen der ITT-Population (15 %) erfüllten nicht die Einschlusskriterien hinsichtlich einer MDR-TB: Bei einer Person erwies sich der Erreger als sensitiv gegenüber Rifampicin und bei einer weiteren Person lag eine Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien vor. Zu Baseline zeigte sich bei 10 Personen

(67 %) eine Resistenz gegenüber Rifampicin. Von weiteren Personen sind diesbezüglich keine Daten verfügbar. Bei 5 von 8 auf Resistenz gegenüber Isoniazid getesteten Personen wurde eine Resistenz gegenüber Isoniazid zu Baseline nachgewiesen. Die Isolate von 2 Personen wurden auf Resistenz gegenüber Clofazimin, Ethambutol, Ethionamid und Pyrazinamid getestet, wobei bei einer dieser Personen die Resistenz gegenüber diesen TB-Medikamenten nachgewiesen wurde. Es wurde keine Resistenz gegenüber Fluorchinolone und Injectables zu Baseline beobachtet, wobei unklar ist, wie viele Personen insgesamt getestet wurden. Zudem wurden zu Baseline die Isolate von 2 Personen auf Resistenz gegenüber Bedaquilin untersucht, die sich als sensitiv gegenüber Bedaquilin erwiesen.

Bei 2 Kindern (13 %) war eine hohe Albuminkonzentration dokumentiert. Die meisten Kinder (80 %) wiesen keine Kavernen oder Kavernen < 2 cm auf. Das Körpergewicht der Kinder lag zu Baseline im Median bei 23 kg mit einer Spanne von 14 bis 32 kg. Zu Baseline hatten bereits 14 von 15 Kindern eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der TB erhalten.

Studienmedikation

Die Patientinnen und Patienten der Kohorte 2 der Studie C211 erhielten für 24 Wochen Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie. In den ersten 2 Wochen wurden die Patientinnen und Patienten mit 200 mg Bedaquilin einmal täglich behandelt und von Woche 3 bis 24 mit 100 mg Bedaquilin dreimal pro Woche. Das heißt, dass in der Studie C211 Bedaquilin unabhängig vom Körpergewicht und damit abweichend von den Angaben in der Produktinformation [2] angewendet wurde. Die eingesetzte Dosierung entspricht der empfohlenen Dosierung für ein Körpergewicht ≥ 20 kg bis < 30 kg. Den Angaben in Modul 4 des Dossiers zufolge wiesen 4 Personen ein Körpergewicht von < 20 kg auf, sodass bei ihnen gemäß Produktinformation eine geringere Dosierung angezeigt gewesen wäre, während 2 Personen mit einem Körpergewicht > 30 kg gemäß Produktinformation eine höhere Dosierung hätten erhalten müssen. Diese von der Produktinformation abweichenden Dosierungen müssen bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden.

Die Auswahl der Sockeltherapie erfolgte in Übereinstimmung mit der WHO-Leitlinie, den nationalen Behandlungsprogrammen und dem aktuellen Behandlungsstandard. Die Sockeltherapie sollte protokollgemäß aus einer Kombination von mindestens 3 Wirkstoffen bestehen, gegen die sich das Patientenisolat in vitro als empfindlich erwiesen hat bzw., wenn keine In-vitro-Ergebnisse der Resistenztests verfügbar waren, aus einer Kombination von mindestens 4 anderen Wirkstoffen, gegen die das Isolat in vitro wahrscheinlich empfindlich wäre. Der Start der Sockeltherapie erfolgte zu Baseline oder bis zu 8 Wochen vor Baseline. Modifikationen in der Sockeltherapie waren in Abhängigkeit der Laborergebnisse, des klinischen Verlaufs der Erkrankung und des Auftretens von Toxizitäten möglich. Nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin wurde die Behandlung mit der Sockeltherapie fortgeführt. In der Kohorte 2 kam nur die lange Sockeltherapie zum Einsatz, bei der die Personen für mindestens 52 Wochen nach Kulturkonversion mit der Sockeltherapie weiterbehandelt werden sollten. Bei Personen ohne Kulturkonversion wurde die Dauer der Sockeltherapie entsprechend der Empfehlungen der WHO oder den nationalen Behandlungsprogrammen bestimmt. Die Arzneimittel der Sockeltherapie blieben über den Studienverlauf weitestgehend konstant. Informationen zu den eingesetzten Arzneimitteln der Sockeltherapie zu Baseline, während der Bedaquilin-Behandlung und bezogen auf die Gesamtbehandlungsperiode sind im Kapitel 3.1 (Tabelle 9) abgebildet.

Von den 17 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 15 Personen mit mindestens einer Dosis Bedaquilin behandelt. Gründe für die Nicht-Behandlung von 2 eingeschlossenen Personen liegen nicht vor. Alle behandelten Personen hatten zum vorliegenden Datenschnitt die

Bedaquilin-Behandlung abgeschlossen (66,6 %) bzw. frühzeitig abgebrochen (33,3 %). Die Dauer der Behandlung mit Bedaquilin betrug im Median 24 Wochen (min; max: 1; 24). 9 Personen waren zum vorliegenden Datenschnitt noch unter der Behandlung mit der Sockeltherapie. Die mediane Behandlungsdauer mit der Sockeltherapie lag zu diesem Zeitpunkt bei 61 Wochen (min; max: 2; 92).

4.3 Mortalität

Bis zum Datenschnitt vom 10.01.2019 wurden keine Todesfälle beobachtet.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Der Effekt von Bedaquilin auf die Mortalität kann nicht beurteilt werden.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie der Morbidität legte der pU Daten der Studie C211 zu den Endpunkten Abklingen der klinischen TB-Symptomatik, vorteilhaftes Behandlungsergebnis, bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf und Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf vor. Ein Abklingen der klinischen Symptomatik wird als patientenrelevant bewertet, jedoch bestehen Limitationen in der Operationalisierung des Endpunktes, sodass er nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt wird. Das vorteilhafte Behandlungsergebnis wurde vom pU als Endpunkt für eine Heilung der TB herangezogen. Die Operationalisierung des vorteilhaften Behandlungsergebnisses zu Woche 24 wird nicht als eine geeignete Operationalisierung bewertet, anhand derer sich Aussagen zu patientenrelevanten Effekten von Bedaquilin in Bezug auf eine Heilung für das vorliegende AWG ableiten lassen. Die Patientenrelevanz des Endpunktes bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf wird als unklar bewertet und die Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung nur ergänzend abgebildet. Die detaillierten Begründungen zu diesen Einschätzungen sind im Kapitel 2.3.2. dargelegt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Es konnten keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität berücksichtigt werden.

4.5 Lebensqualität

Es sind keine Daten zur Lebensqualität verfügbar.

4.6 Sicherheit

Die vorliegenden Daten zur Sicherheit von Bedaquilin der Studie C211 (Kohorte 2) beziehen sich auf UE, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Bedaquilin aufgetreten sind. Es liegen die Ergebnisse zu den UE für die 24-wöchige Bedaquilin-Behandlungsperiode und für die Gesamtbehandlungsperiode vor. In der Auswertung der Gesamtbehandlungsperiode werden UE der Bedaquilin-Behandlungsperiode sowie die während der nachfolgenden Weiterbehandlung mit der Sockeltherapie bis zum Datenschnitt vom 10.01.2019 aufgetretenen UE berücksichtigt. Die mediane Beobachtungszeit der Gesamtbehandlungsperiode beträgt zum vorliegenden Datenschnitt 61 Wochen.

Bei 80 % der Patientinnen und Patienten sind UE aufgetreten. Bezogen auf die Bedaquilin-Behandlungsperiode als auch bezogen auf die Gesamtbehandlungsperiode wurden bei 8 Behandelten (53 %) UE des Schweregrades ≥ 3 dokumentiert. 3 Personen (20 %) brachen die Bedaquilin-Behandlung aufgrund von UE ab. Bei 4 Personen (27 %) führten UE zum Abbruch von mindestens einem Medikament der Sockeltherapie. Bis zum Datenschnitt vom 10.01.2019 wurden bei 2 Personen (13 %) SUE beobachtet, wovon bei einer Person das SUE während der Bedaquilin-Behandlungsperiode aufgetreten ist.

Als häufige UE jeglichen Schweregrades wurden (sowohl bezogen auf die Bedaquilin-Behandlungsperiode als auch bezogen auf die Gesamtbehandlungsperiode) UE der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen (53 %) und Untersuchungen (40 %) berichtet.

UE des Schweregrades ≥ 3 betrafen Hepatotoxizität und erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut (20 % bzw. 27 %, jeweils bezogen auf die Bedaquilin-Behandlungsperiode als auch bezogen auf die Gesamtbehandlungsperiode) sowie verlängerte Prothrombinzeit (Bedaquilin-Behandlungsperiode: 20 %; Gesamtbehandlungsperiode: 27 %). Als weitere UE des Schweregrades ≥ 3 wurde ein erhöhter Alanin-Aminotransferase-Wert (7 %) und ein erhöhter Aspartat-Aminotransferase-Wert (7 %) während der Weiterbehandlung mit der Sockeltherapie dokumentiert.

Die dokumentierten SUE beziehen sich auf eine schwerwiegende Hepatotoxizität während der Bedaquilin-Behandlungsperiode (7 %) sowie auf einen erhöhten Alanin-Aminotransferase-Wert (7 %) und einen erhöhten Aspartat-Aminotransferase-Wert (7 %) während der Weiterbehandlung mit der Sockeltherapie.

Die aufgetretenen UE von besonderem Interesse betrafen leberbezogene Ereignisse. Weitere UE von besonderem Interesse (akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse/Myopathie, schwere UE der Haut, Torsades de Pointes / QT-Verlängerung, persistierende Hämaturie, Verschlechterung der Nierenfunktion) traten nicht auf.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Die in der Studie C211 beobachteten schweren und schwerwiegenden UE beziehen sich auf UE der Leber und auf leberbedingte abnormale Laborwerte. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund der geringen Studiengröße und des unkontrollierten Designs der Studie C211 gering. Die unkontrollierten Daten ermöglichen keine Bewertung des Effektes von Bedaquilin auf das Auftreten von UE.

4.7 Weitere Aspekte

Resistenzuntersuchung

Nach Kapitel 5 § 5 Abs. 5 Satz 1 VerfO soll bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. In der Studie C211 wurden Daten zur Resistenzsituation nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten erhoben, sodass die Datenlage sehr limitiert ist. Die vorliegenden Daten zur Resistenzsituation zu Studienbeginn sind im Kapitel 4.2 (Abschnitt Studienpopulation) zusammengefasst.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Das neue Anwendungsgebiet von Bedaquilin umfasst die Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 12 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher MDR-TB, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. Bedaquilin wird als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie in diesem AWG eingesetzt.

Die vorliegende Nutzenbewertung von Bedaquilin basiert auf der Studie C211. Es handelt sich bei der Studie C211 um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antibakteriellen Aktivität von Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB und einem Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren. Für die Nutzenbewertung ist die Kohorte 2, in der die Altersklasse ≥ 5 bis < 12 Jahren untersucht wurde, relevant. Aufgrund der fehlenden Kontrolle sind die Daten mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden und die Aussagekraft der Ergebnisse ist entsprechend eingeschränkt.

Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie C211 (Kohorte 2)

Endpunkt ¹⁾	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ²⁾ n (%)
Mortalität	
Todesfälle	0
Sicherheit	
UE des Schweregrades ≥ 3	8 (53,3)
SUE	2 (13,3)
UE, das zum Abbruch der Bedaquilinbehandlung führte	3 (20,0)
UE, das zum Abbruch ≥ 1 Medikament der Sockeltherapie führte	4 (26,7)
<i>UE von besonderem Interesse</i>	
Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen – umfassende Suche (SMQ)	8 (53,3)
Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschädigungen bedingte Erkrankungen (SMQ)	3 (20,0)
Hepatotoxizität	3 (20,0)
Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome (SMQ)	2 (13,3)
Alanin-Aminotransferase erhöht	2 (13,3)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	2 (13,3)
Leberbedingte Koagulations- und Blutungsstörungen (SMQ)	5 (33,3)
Prothrombinzeit verlängert	5 (33,3)
Akute Pankreatitis	0
Rhabdomyolyse/Myopathie	0
Schwere UE der Haut	0

Endpunkt ¹⁾	Bedaquilin plus Sockeltherapie N = 15 ²⁾ n (%)
Torsades de Pointes / QT-Verlängerung	0
Persistierende Hämaturie	0
Persistierende Hämaturie und Verschlechterung der Nierenfunktion	0

¹⁾ Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtbehandlungsperiode und berücksichtigen Ereignisse, die während der 24-wöchigen Bedaquilin-Behandlungsperiode und/oder während der Follow-up-Periode unter Weiterbehandlung mit der Sockeltherapie bis zum Datenschnitt vom 10.01.2019 aufgetreten sind.

²⁾ ITT-Population: Alle Personen, die mindestens eine Dosis Bedaquilin erhalten haben.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Referenzen

1. **European Medicines Agency (EMA).** Sirturo (Bedaquiline) EMEA/H/C/002614/X/0036/G: CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. Amsterdam (NED): EMA; 2021.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Sirturo (Bedaquiline) Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Produktinformation). Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Januar 2021. Amsterdam (NED): EMA; 2021.
3. **Janssen Research and 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. Cohort 2 week 24 primary analysis: Clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
4. **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.
5. **World Health Organization (WHO).** Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2nd edition [online]. Geneva (SUI): WHO; 2014. [Zugriff: 27.04.2021]. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf?sequen.