

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bedaquilin (Bewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der Geringfügigkeitsgrenze von 1 Mio. Euro)**

Vom 4. Juli 2019

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

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

## Bedaquilin

Beschluss vom: 4. Juli 2019

In Kraft getreten am: 4. Juli 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. März 2014):

SIRTURO wird bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [*multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

### 1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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

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

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

#### **Ausmaß des Zusatznutzens von Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie:**

beträchtlicher Zusatznutzen

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

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

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

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

Studie C208 Endpunktkategorie Endpunkt	Bedaquilin+BR		Placebo+BR		Bedaquilin+BR vs. Placebo+BR	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>g</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>h</sup>	
<b>Morbidität</b>						
Heilung	79	45 (57,0)	81	27 (33,3)		1,67 [1,17; 2,38] p = 0,0055
Rückfälle	79	6 (7,6)	81	11 (13,6)		0,56 [0,22; 1,44] p = 0,2281
Studie C208 Endpunktkategorie Endpunkt	Bedaquilin+BR		Placebo+BR		Bedaquilin+ BR vs. Placebo+BR	
	N	Median in Tagen (IQR) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>j, i</sup></i>	N	Median in Tagen (IQR) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>j, i</sup></i>	HR <sup>k, l</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>m</sup>	
Erregerfreiheit im Auswurf	79	86 [70; 112]  48 (60,8)	81	345 [140; n. e.]  37 (35,7)		2,01 [1,29; 3,14] p = 0,0020

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

Studie C208 Endpunktkategorie Endpunkt	Bedaquilin+BR		Placebo+BR		Bedaquilin+BR vs. Placebo+BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>g</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>h</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>UE</b>					
UE zu Woche 24	79	77 (97,5)	81	77 (95,1)	1,03 [0,96; 1,09] p = 0,6816
UE zu Woche 120	79	78 (98,7)	81	79 (97,5)	1,01 [0,97; 1,06] p = 1,0000
<b>UE des Grades ≥ 3</b>					
UE zu Woche 24	79	22 (27,8)	81	19 (23,5)	1,19 [0,7; 2,02] p = 0,5887
UE zu Woche 120	79	34 (43,0)	81	29 (35,8)	1,20 [0,82; 1,77] p = 0,4188
<b>SUE</b>					
SUEs bis Woche 24	79	6 (7,6)	81	1 (1,2)	6,15 [0,76; 49,95] p = 0,0620
SUEs bis Woche 120	79	18 (22,8)	81	15 (18,5)	1,23 [0,67; 2,27] p = 0,5607
<b>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</b>					
Abbruch wegen UE bis Woche 24	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,82 [0,23; 2,94] p = 1,0000
Abbruch wegen UE bis Woche 120	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,82 [0,23; 2,94] p = 1,0000
<b>Tod<sup>i</sup></b>					
Abbruch wegen Tod bis Woche 24	79	1 (1,3)	81	0 (0)	n. ev.
Abbruch wegen Tod bis Woche 120	79	10 (12,7)	81	3 (3,7)	2,61 [0,73; 9,28] p = 0,1258

Studie C208 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin+BR		Placebo+BR		Bedaquilin+BR vs. Placebo+BR
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
<i>UE mit einer Inzidenz <math>\geq 10</math> % in einem der Studienarme sowie auf Ebene der PT mit einem Unterschied von mindestens 10% zwischen den Studienarmen bis Woche 120</i>					
Gastrointestinale Erkrankungen	79	53 (67,1)	81	53 (65,4)	1,03 [0,82; 1,28] p = 0,8682
Diarrhö	79	5 (6,3)	81	15 (18,5)	0,34 [0,13; 0,90] p = 0,0297
Dyspepsie	79	4 (5,1)	81	12 (14,8)	0,34 [0,12; 1,01] p = 0,0627
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79	41 (51,9)	81	44 (54,3)	0,96 [0,71; 1,28] p = 0,8742
Erkrankungen des Nervensystems	79	40 (50,6)	81	33 (40,7)	1,24 [0,88; 1,75] p = 0,2665
Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	79	39 (49,4)	81	40 (49,4)	1,00 [0,73; 1,37] p = 1,0000
Arthralgie	79	29 (36,7)	81	18 (22,9)	1,35 [0,85; 2,14] p = 0,2357
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	79	35 (44,3)	81	35 (43,2)	1,03 [0,72; 1,46] p = 1,0000
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	79	31 (39,2)	81	27 (33,3)	1,18 [0,78; 1,78] p = 0,5112
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	79	31 (39,2)	81	35 (43,2)	0,91 [0,63; 1,32] p = 0,6331
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	79	27 (34,2)	81	29 (35,8)	0,95 [0,63; 1,46] p = 0,8693
Tinnitus	79	3 (3,8)	81	11 (13,6)	0,28 [0,08; 0,96] p = 0,0471
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	79	25 (31,6)	81	28 (34,6)	0,92 [0,59; 1,42] p = 0,7387
Untersuchungen	79	23 (29,1)	81	24 (29,6)	0,98 [0,61; 1,59] p = 1,0000
Augenerkrankungen	79	18 (22,8)	81	20 (24,7)	0,92 [0,53; 1,61] p = 0,8534
Psychiatrische Erkrankungen	79	18 (22,8)	81	17 (21,0)	1,09 [0,60; 1,95] p = 0,8494

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

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

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

a: Mantel-Haenszel-Methode

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ca. 70 – 100 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sirturo® (Wirkstoff: Bedaquilin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. April 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sirturo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sirturo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bedaquilin muss durch in der Therapie von Patienten mit MDR-TB erfahrene Ärzte erfolgen.

Es wird empfohlen, Bedaquilin (Sirturo) unter direkter Überwachung [*directly observed therapy* (DOT)] anzuwenden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Bedaquilin	32.735,84 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis 30. Juni 2021 befristet.



Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben