

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bedaquilin (neues Anwendungsgebiet: Multiresistente
pulmonale Tuberkulose, 5 bis 11 Jahre)

Vom 16. September 2021

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

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

Bedaquilin

Beschluss vom: 16. September 2021

In Kraft getreten am: 16. September 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

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

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

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

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Bedaquilin:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Mortalität

| Studie C211 Endpunkt ^a | Bedaquilin + BR | |
|--------------------------------------|-----------------|---------------------------------|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) |
| Gesamtüberleben | | |
| Es traten keine Todesfälle auf. | | |

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

| Studie C211 Endpunkt ^a | Bedaquilin + BR | |
|--|-----------------|------------------------------|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) |
| Hepatotoxizität | 15 ^c | 3 (20,0) |
| Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome (SMQ) | 15 ^c | 2 (13,3) |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | 15 ^c | 2 (13,3) |
| Aspartat-Aminotransferase erhöht | 15 ^c | 2 (13,3) |
| Leberbedingte Koagulations- und Blutungsstörungen (SMQ) | 15 ^c | 5 (33,3) |
| Prothrombinzeit verlängert | 15 ^c | 5 (33,3) |
| Akute Pankreatitis | 15 ^c | 0 (0,0) |
| Rhabdomyolyse/Myopathie | 15 ^c | 0 (0,0) |
| Schwere UE der Haut | 15 ^c | 0 (0,0) |
| Torsades de Pointes / QT-Verlängerung | 15 ^c | 0 (0,0) |
| Persistierende Hämaturie | 15 ^c | 0 (0,0) |
| Persistierende Hämaturie und Verschlechterung der Nierenfunktion | 15 ^c | 0 (0,0) |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann

ca. 1 Patientin oder Patient

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sirturo (Wirkstoff: Bedaquilin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Juli 2021):

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

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Bedaquilin | 13.149,88 € - 29.739,04 € |

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken