

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Bedaquilin (Sirturo[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

*Teil der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit
pulmonaler multiresistenter Tuberkulose*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	30
4.2.1 Fragestellung.....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	49
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	51
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	68
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	69
4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT.....	69
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	71
4.3.1.3.1.2 Heilung – RCT.....	81
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf – RCT.....	85
4.3.1.3.1.4 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT.....	92
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	132

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	132
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	134
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	134
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	134
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	135
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	135
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	135
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	138
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	138
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	138
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	139
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	140
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	142
4.3.2.2.1.4	Resultierender Studienpool: Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	144
4.3.2.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	144
4.3.2.2.2.2	Verzerrungspotential auf Studienebene.....	149
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	149
4.3.2.2.3.1	Gesamtüberleben – nicht randomisierte vergleichende Studien... ..	150
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	153
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	154
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	154
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	154
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	156
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	156
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	158
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	159
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	167
4.3.2.3.3.1	Mortalität – Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	167
4.3.2.3.3.2	Heilung – weitere Untersuchungen	174
4.3.2.3.3.3	Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf – weitere Untersuchungen	176
4.3.2.3.3.4	Tuberculosis Symptoms Profile – weitere Untersuchungen.....	179
4.3.2.3.3.5	Sicherheit und Verträglichkeit– weitere Untersuchungen.....	182
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	200
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	200
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	202
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	202
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	203

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	216
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	216
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	216
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	216
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	217
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	217
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	219
4.7	Referenzliste.....	221
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		228
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		235
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		238
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		242
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		266
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		297

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit Bedaquilin	17
Tabelle 4-2: Gesamtschau der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben	21
Tabelle 4-3: Gesamtschau der Ergebnisse für den Endpunkt Heilung.....	22
Tabelle 4-4: Gesamtschau der Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf.....	24
Tabelle 4-5: Gesamtschau der Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit.....	26
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	33
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische Charakteristika - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitsspezifische Charakteristika - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Gesamtüberlebens in der RCT C208	71
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-19: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-20: Weitere Informationen zu den Todesfällen in der RCT C208.....	78
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Heilung in der RCT C208	81
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Heilung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Heilung aus der RCT C208 finale Analyse (bis zu Woche 120) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf in der RCT C208	85
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Erregerfreiheit in der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit in der RCT C208.....	92
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Verträglichkeit - Jegliche Unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse zu Woche 24	96
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Verträglichkeit - Jegliche Unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Analyse zu Woche 72	100
Tabelle 4-32 Ergebnisse für Verträglichkeit - Jegliche Unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Analyse finale Analyse (bis zu Woche 120).....	106
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse zu Woche 24	112
Tabelle 4-34 Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3), mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse zu Woche 72	114
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse Finale Analyse (bis zu Woche 120)	116
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Analyse zu Woche 24	118
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse zu Woche 72	119
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Finale Analyse (bis zu Woche 120)	121

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse zu Woche 24	122
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse zu Woche 72	123
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Finale Analyse (bis zu Woche 120).....	123
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Akute Pankreatitis (als SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-43 Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Rhabdomyolyse / Myopathie (als SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-44 Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Schwere Ereignisse der Haut (als SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Torsades de Pointes / QT Verlängerung (als SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-46 Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber (als SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	135
Tabelle 4-48: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	136
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	136
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	137
Tabelle 4-51: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	137
Tabelle 4-52: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-53: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-55: Studienpool – Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143

Tabelle 4-56: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-57: Charakterisierung der Interventionen – Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen – XDR-TB Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulationen MDR-TB und RR-TB– Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	149
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	150
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für Gesamtüberleben – nicht randomisierte vergleichende Studien	151
Tabelle 4-64: Ergebnisse für das Gesamtüberleben - - nicht randomisierte vergleichende Studien.....	152
Tabelle 4-65: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-66: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-67: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-68: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-69: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-70: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-71: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitsspezifische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-74: Operationalisierung der Mortalität – des Gesamtüberlebens – weitere Untersuchungen.....	167
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für Mortalität – weitere Untersuchungen	168
Tabelle 4-76: Ergebnisse zur Mortalität in der Studie C209.....	168
Tabelle 4-77: Weitere Informationen zu den Todesfällen in der C209.....	171

Tabelle 4-78: Ergebnisse zur Mortalität in der Studie C3001.....	173
Tabelle 4-79: Operationalisierung von Heilung – weitere Untersuchungen.....	174
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Heilung in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Heilung aus weiteren Untersuchungen.....	176
Tabelle 4-82: Operationalisierung von Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf – weitere Untersuchungen.....	176
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-85: Operationalisierung von Tuberculosis Symptoms Profile – weitere Untersuchungen.....	179
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tuberculosis Symptoms Profile in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-87: Anteil der Patienten mit Bewertung des TSP (Studie C209, mITT).....	180
Tabelle 4-88: Kategorische Veränderung ¹ des TSP-Summscore gegenüber Baseline; finale Analyse, mITT.....	181
Tabelle 4-89: Aufstellung der Symptomskalen des TSP zur finalen Analyse ¹ im Vergleich zu Baseline (mITT).....	181
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen.....	182
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus den Studien C209 und C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel- finale Analyse.....	185
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C209, Jegliche UE mit einem Schwellenwert von ≥ 5 % nach SOC und PT zur finalen Analyse.....	186
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C3001, Jegliche UE mit einem Schwellenwert von ≥ 5 % nach SOC und PT zur finalen Analyse.....	188
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere Unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse.....	190
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere Unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus der Studie C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse.....	191
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Verträglichkeit - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse.....	192

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Verträglichkeit - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus der Studie C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse	192
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Verträglichkeit - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch mit Bedaquilin/BR führen, mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse.....	193
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Verträglichkeit - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch mit Bedaquilin/BR führen, mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse.....	193
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Akute Pankreatitis (als SMQ) aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse	194
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Akute Pankreatitis (als SMQ) aus der Studie C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse	195
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Rhabdomyolyse/Myopathie (als SMQ) aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse	195
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Rhabdomyolyse/Myopathie (als SMQ) aus der Studie C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse	196
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Schwere Ereignisse der Haut (als SMQ) aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse	196
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Schwere Ereignisse der Haut (als SMQ) aus der Studie C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse	197
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Torsades de Pointes / QT-Verlängerung (als SMQ) aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse	197
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Torsades de Pointes / QT-Verlängerung (als SMQ) aus der Studie C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse	198
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber (als SMQ) aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse	198
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber (als SMQ) aus der Studie C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse.....	199

Tabelle 4-111: Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben/Mortalität.....	205
Tabelle 4-112: Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Heilung.....	208
Tabelle 4-113: Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf	210
Tabelle 4-114: Gesamtschau der Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit.....	212
Tabelle 4-115: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	216
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C208	266
Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die retrospektive Kohortenstudie Südafrika.....	280
Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C209	283
Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C3001	290
Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C208	298

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Abbildung 4-2: Grafische Übersicht zum Studiendesign der RCT C208	64
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben in der RCT C208 zu Woche 72	74
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der RCT C208 Finale Analyse (bis zu Woche 120)	75
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ zu Woche 24 in der RCT C208 (Primary-Missing = Failure Analysemethode), ITT-Population	88
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ zu Woche 72 in der RCT C208 (Primary-Missing = Failure Analysemethode), ITT-Population	89
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ Finale Analyse (bis zu Woche 120) in der RCT C208 (Primary-Missing = Failure Analysemethode), ITT-Population.....	90
Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit einer XDR-TB nach Behandlung mit/ohne Bedaquilin	152
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit einer RR/MDR-TB nach Behandlung mit/ohne Bedaquilin.....	153
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der C209.....	169
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve: Zeit bis zur Erregerfreiheit finale Analyse (bis zu Woche 120) in der Studie C209 (Primary-Missing = Failure Analysemethode) – mITT-Population.....	178
Abbildung 4-13: Patientenfluss in der Studie C208 gemäß Abschlussbericht.....	279
Abbildung 4-14: Patientenfluss in der retrospektiven Kohortenstudie Südafrika.....	282
Abbildung 4-15: Patientenfluss in der Studie C209, ITT Population	288
Abbildung 4-16: Patientenfluss in der Studie C209, mITT Population	289
Abbildung 4-17: Patientenfluss in der Studie C3001, ITT Population	296

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BDQ	Bedaquilin
BR	Sockeltherapie (engl. Background Regime)
CSR	Klinischer Studienbericht (engl. Clinical Study report)
CFZ	Ciprofloxacin
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Konsolidierte Standards für die Berichterstattung von Studien (engl. Consolidated Standards of Reporting Trials)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
EMB	Ethambutol
EPAR	Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (engl. European Public Assessment Report)
FI	Fachinformation
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
DOT	Direkt überwachte Medikamentenausgabe (engl. Directly Observed Therapy)
ITT	Intention to treat
IUATLD	Internationale Vereinigung gegen Tuberkulose und Lungenerkrankungen (engl. The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease)
IVRS	Interaktives Voice-Response-System
INH	Isoniazid
KM	Kanamycin
LFX	Levofloxacin
MDR-TB	Multiresistente pulmonale Tuberkulose (engl. Multi-Drug Resistant Mycobacterium tuberculosis, MDR-TB)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (engl. medical dictionary for regulatory activities)
MXF	Moxifloxacin
MGIT	Standardisiertes Verfahren des quantitativen Erregernachweises in

	Flüssigkultur (engl. mycobacteria growth indicator tube; MGIT)
mITT	Modifizierte Intention to Treat (mITT) Population
MTC	Mixed Treatment Comparison
MDR-TB	Multiresistente Tuberkulose
PTO	Protionamid
NTP	Nationales TB-Programm (NTP)
pre-XDR-TB	Pre-extensiv resistente Tuberkulose (engl. Pre-Extensive Drug Resistant Tuberculosis)
PZA	Pyrazinamid
QTc	frequenzkorrigierte QT-Zeit (Messgröße bei der Auswertung des Elektrokardiogramms)
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
RR-TB	Rifampicin-Resistente Tuberkulose
SAP	Statistischer Analyseplan (engl. statistical analysis plan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfragen (engl. standardized MedDRA Queries)
STROBE	Stärkung der Berichterstattung von Beobachtungsstudien in der Epidemiologie (engl. strengthening the reporting of observational studies in epidemiology)
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparente Berichterstattung nicht randomisierter Studien (engl. transparent reporting of evaluations with non-randomized design)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
WHO ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Platform
XDR-TB	Extensiv resistente Tuberkulose (engl. extensive resistant TB)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Bei Bedaquilin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.

Ziel der vorliegenden Aufarbeitung von Studienunterlagen ist es, das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (engl. multi-drug-resistant tuberculosis, MDR-TB) zu benennen, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Bei Bedaquilin handelt es sich um ein Antibiotikum, welches in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt.

Datenquellen

Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) sind die beiden zulassungsbegründenden Studien C208, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie, und C209, eine nicht randomisierte einarmige, klinische Phase-2-Studie, darzustellen. Zusätzlich werden die Ergebnisse des Early Access-Programms (C3001) dargestellt, das Bestandteil des Risk Management Plans (RMP) ist. Der RMP ist ein verpflichtender Bestandteil der Zulassung und dient dazu, im Interesse des Patientenschutzes bekannte und vermutete potentielle Risiken für jedes Arzneimittel zu beschreiben und Maßnahmen festzulegen, wie diese umgesetzt werden können (1). Als weitere Datenquelle wird die nicht randomisierte, vergleichende Studie (retrospektive Kohortenstudie Südafrika) herangezogen.

Für die Informationsbeschaffung und die systematische Literaturrecherche werden interne Informationssysteme und Datenbanken der Janssen-Cilag GmbH herangezogen. Eine systematische Literaturrecherche zu randomisierten kontrollierten Studien (RCT) wird in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und klinische Prüfungen PharmNet.Bund ergänzt wird. Des Weiteren wird eine systematische Literaturrecherche für nicht randomisierte, vergleichende Studien durchgeführt.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Bedaquilin im Sinne des § 35a SGB V wird auf Basis der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2- Studie C208 bestimmt. Darüber hinaus werden die Evidenz aus der nicht randomisierten einarmigen, klinischen Phase-2-Studie C209, dem Early Access-Programm C3001 und der nicht randomisierten, vergleichenden, retrospektiven Kohortenstudie Südafrika ergänzend dargestellt.

Die Studie C208 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie zur Untersuchung der antibakteriellen Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit

von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo, jeweils zusammen mit der Sockeltherapie. Der Behandlungszeitraum mit Bedaquilin (zuzüglich Sockeltherapie) beläuft sich auf 24 Wochen (intensive Phase) mit anschließender Fortsetzung der Sockeltherapie bis Woche 96 (Kontinuitätsphase) und einer behandlungsfreien Follow-Up-Phase bis zu Woche 120. Eingeschlossen sind erwachsene Patienten mit einer pulmonalen MDR-TB. Die Dosierung von Bedaquilin erfolgt gemäß Fachinformation.

Die Studie C209 ist eine einarmige, offene Phase-2-Studie, welche die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bedaquilin als Teil eines individualisierten MDR-TB-Behandlungsschemas bei Patienten mit pulmonaler MDR-TB evaluiert. Die Studiendauer beläuft sich auf bis zu 120 Wochen. Der Behandlungszeitraum mit Bedaquilin (zuzüglich Sockeltherapie) beträgt 24 Wochen (intensive Phase) mit anschließender Fortsetzung der Sockeltherapie bis zu Woche 96 (Kontinuitätsphase) und einer behandlungsfreien Follow-Up-Phase bis zu Woche 120. In die Studie C209 sind erwachsene Patienten mit einer pulmonalen MDR- oder extensiv-resistenten Tuberkulose (XDR-TB) eingeschlossen. Die Dosierung von Bedaquilin erfolgt FI-konform.

Bei der Studie C3001 handelt es sich um ein Early Access-Programm, bei dem Bedaquilin Patienten mit einer pre-XDR-Tuberkulose oder XDR-Tuberkulose zur Verfügung gestellt wird. Ziel des Early Access-Programms ist es, denjenigen Patienten, die begrenzte bis keine Behandlungsoptionen mehr haben und nicht geeignet sind oder nicht die Möglichkeit haben, an anderen Bedaquilin-Studien teilzunehmen, den frühen Zugang zu Bedaquilin bis zur kommerziellen Verfügbarkeit zu ermöglichen. Ein weiteres Ziel der C3001 ist die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin zuzüglich Sockeltherapie. Die Studiendauer beläuft sich auf bis zu 120 Wochen, wobei die ersten 24 Wochen die intensive Phase mit Gabe von Bedaquilin zuzüglich Sockeltherapie beinhalten. Nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin erhalten alle Patienten weiterhin ihre Sockeltherapie für bis zu 96 Wochen in Übereinstimmung mit den nationalen TB-Programmen (NTP) Behandlungsrichtlinien unter der Beobachtung ihres Arztes bzw. des lokalen Krankenhauses. Die Dosierung von Bedaquilin erfolgt FI-konform.

Die retrospektive Kohortenstudie Südafrika basiert auf einer Auswertung des „*South African rifampicin-resistant tuberculosis case register (EDRweb)*“ mit dem Ziel, Hazard Ratios (HR) für das Gesamtüberleben von Patienten, die mit Bedaquilin behandelt worden sind, festzustellen. Es werden Daten aus dem EDRweb-Register erhoben und anschließend mit Daten des nationalen südafrikanischen Sterberegisters abgeglichen, um eine hohe Validität der Daten zu sichern. Insgesamt werden die Daten von 19.617 Patienten ausgewertet, die an einer Rifampicin-resistenten (RR)-, MDR- oder XDR-TB erkrankt sind. Von diesen Patienten werden 1.016 Patienten mit einem Therapieregime behandelt, welches Bedaquilin enthält; 18.601 Patienten erhalten ein Regime ohne Bedaquilin. Die Patienten werden gemäß dem Behandlungsstandard der WHO-Leitlinien 2011 behandelt. Die Behandlungsdauer von Bedaquilin erfolgt gemäß Fachinformation, alle Patienten werden für mindestens 18 Monate nachbeobachtet. Beide Kohorten werden vor allem in Bezug auf das Gesamtüberleben verglichen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Behandlung mit Bedaquilin wird in Tabelle 4-1 gegeben.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit Bedaquilin

Kategorie	Nr.	Einschlusskriterien	Nr.	Ausschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit pulmonaler multi-resistenter Tuberkulose (MDR-TB)	A1	Patientenpopulation nicht der Fachinformation entsprechend	Konsistenz mit der Fachinformation (2)
Intervention	E2	<p>Bedaquilin in Kombination mit mindestens drei Arzneimitteln, gegen die sich das Patientenisolat <i>in vitro</i> als empfindlich erwiesen hat in einer Dosierung von:</p> <p>In Woche 1-2: 400 mg (4 Tabletten zu je 100 mg) einmal täglich</p> <p>In den Wochen 3-24: 200 mg (2 Tabletten zu je 100 mg) dreimal pro Woche</p>	A2	Intervention abweichend	Dosierung, Dosierungsschema und Therapiedauer laut Fachinformation
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	Keine	
Endpunkte	E4	<p>Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 angegebenen patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien:</p> <p>Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit</p>	A4	Keine Endpunkte angegeben	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben des § 35b Abs. 1 SGB V (3) und des 2. Kapitels, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (4)
Studientyp					
a) RCT	E5	Randomisierte, klinische Studien der Phasen II und III	A5	Tierexperimentelle Studien und klinische Studien der Phase I	

b) Nicht randomisierte Studien	E5	Nicht randomisierte, vergleichende Studien	A5	Randomisierte klinische Studien, einarmige Kohortenstudien, Fallserien	
Studiendauer	E6	Mindestens 24 Wochen	A6	< 24 Wochen	
Publikationstyp	E7	Volltexte oder Studienberichte	A7	Abstracts, Reviews, Letters	Primärpublikationen als Volltexte oder Studienberichte, die den Kriterien der CONSORT oder TREND Statements mehrheitlich genügen und daher eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen
Publikationssprache	E8	Volltexte in Englisch oder Deutsch	A8	Volltexte nicht Englisch oder Deutsch	
<p>a: RCT zur Identifizierung randomisierter klinischer Studien (vgl. 4.3.1.1.2) b: zur Identifizierung nicht randomisierter, vergleichender Studien (vgl. 4.3.2.2.1) und weiterer Untersuchungen (vgl. 0)</p> <p>CONSORT: Konsolidierte Standards für klinische Studienberichte (engl., Consolidated Standards of Reporting Trials), G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, MDR-TB: multi-resistente Tuberkulose (engl. multi drug resistant tuberculosis), RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (engl. randomized controlled trial), SGB V: Sozialgesetzbuch fünftes Buch, TREND: transparente Berichterstattung von Ergebnissen aus nicht randomisierten Studien (engl. transparent reporting of evaluations with non randomized designs), VerfO: Verfahrensordnung</p>					

Zur Identifizierung randomisierter Studien in den bibliographischen Datenbanken wird für Embase und MEDLINE der Filter für RCT nach Wong (5) genutzt; die Treffer in MEDLINE werden durch die zusätzlich mit dem Cochrane-Suchfilter (6) gefundenen Literaturzitate ergänzt. Die Recherche in Cochrane CENTRAL wird nicht durch Suchfilter weiter eingeschränkt.

Zur Identifizierung nicht randomisierter Studien werden einerseits die Literaturzitate aus der bibliographischen Literaturrecherche für randomisierte klinische Studien (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2) auf das Einschlusskriterium E5 b gescreent, zusätzlich wird eine systematische Literaturrecherche in den erforderlichen drei bibliographischen Datenbanken mit dem Suchfilter des *Scottish Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN)* für „*Observational Studies*“ (dt. „Beobachtungsstudien“) (7) durchgeführt und deren Ergebnisse gescreent. Dieser Ansatz für die systematische Literaturrecherche der nicht randomisierten Studien wird gewählt, um

Studien mit möglichst hoher Qualität und Aussagesicherheit zu identifizieren.

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

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

Das Verzerrungspotenzial der Studien und Ergebnisse wird entweder als niedrig oder als hoch eingestuft. Kann eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, wird dies als niedriges Verzerrungspotenzial angesehen. Ist von der Verzerrungsquelle eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten, wird dies als hohes Verzerrungspotenzial gewertet. Dieser Fall muss auch angenommen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorliegen (z. B. wenn kein Studienbericht, sondern ausschließlich Publikationen verfügbar sind). Liegen hingegen zusätzliche Unterlagen – z.B. Informationen von Zulassungsbehörden – vor, werden diese in die Bewertung des Verzerrungspotenzials einbezogen.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Bedaquilin im zu bewertenden Anwendungsgebiet wird anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet:

- Mortalität
 - *Gesamtüberleben*
- Morbidität
 - *Heilung*
 - *Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf*
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (nicht erhoben)
- Sicherheit und Verträglichkeit
 - *Jegliche unerwünschten Ereignisse*
 - *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)*
 - *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten*
- *Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) nach standardisierten MedDRA-Abfragen (engl. Standardized MedDRA Queries, SMQ)*

Im Rahmen der RCT C208 und der nicht randomisierten Studien werden keine Daten zur Lebensqualität erhoben. In der Kategorie Morbidität wird ergänzend ein patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome (PRO)) in dem vorliegenden Nutzendossier berichtet, welcher in der Studie C209 mittels des Fragebogens „Tuberculosis Symptoms Profile“ (TSP) erhoben wird. Der PRO wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Bedaquilin herangezogen.

Im vorliegenden Dossier werden für die Studie C208 alle Endpunktanalysen basierend auf den drei Analysezeiträumen zu Woche 24, Woche 72 und der finalen Analyse (bis zu Woche 120) durchgeführt.

- Woche 24 umfasst die intensive Phase (Behandlung mit Bedaquilin/BR bzw. Placebo/BR)
- Woche 72 umfasst zusätzlich die Kontinuitätsphase (Behandlung mit BR; Analysezeitpunkt war für die Zulassung erforderlich)
- Finale Analyse (bis zu Woche 120) umfasst zusätzlich die Follow-Up Phase ohne Behandlung

Die Bewertung des Zusatznutzens von Bedaquilin erfolgt auf Basis der finalen Analyse (bis zu Woche 120), da diese aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die reiferen und belastbarsten Daten enthält. Für die Analyse des Gesamtüberlebens werden Daten aus dem Addendum zur finalen Analyse (bis zu Woche 120) mit dem Cut-Off-Datum 16. Oktober 2012 herangezogen, weil dieser die Daten aus der Langzeitbeobachtung des Überlebens von Studienabbrechern enthält. Angaben zur Sicherheit und Wirksamkeit werden für diesen Zeitpunkt nicht erhoben.

Für die Studien C209, C3001 sowie die retrospektive Kohortenstudie Südafrika werden die verfügbaren Endpunkte für den jeweiligen finalen Analysezeitpunkt dargestellt.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte bei schweren und häufig letal verlaufenden Erkrankungen angesehen. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz.

In den Studien C208 und C209 sowie der retrospektiven Kohortenstudie Südafrika wird das Gesamtüberleben als Zeit vom Datum der ersten Einnahme von Bedaquilin zusammen mit der Sockeltherapie bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache sowie die Gesamtrate der Todesfälle erfasst. In der Studie C3001 wird die Rate der Todesfälle erhoben.

Tabelle 4-2: Gesamtschau der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben

	TMC207/BR			Kontrollarm ¹			TMC207/BR vs. Placebo/BR	Ausmaß des Zusatznutzens
	N	n (%)	Medianes Überleben (Tage)	N	n (%)	Medianes Überleben (Tage)	RR/HR [95%-KI]; p-Wert	
C208								
Finale Analyse bis zu Woche 120	79	10 (12,7)	NE	81	3 (3,7)	NE	RR: 2,61 [0,73; 9,28]; p=0,1258 HR: 3,23 [0,85; 12,27]; p= 0,0855	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Retrospektive Kohortenstudie Südafrika (XDR-TB-Patienten)^a								
Analyse 2017	273	40 (14,7)	672	802	316 (39,4)	448	RR= 0,372 [0,28; 0,50]; p= <0,001 HR= 0,26 [0,18; 0,38]; p <0,0001	
C209^a								
Finale Analyse bis zu Woche 120	233	16 (6,9)	443	NV			NV	
C3001^a								
Finale Analyse bis zu Woche 120	57	4 (7,0)	NV	NV			NV	
<p>a: Ergänzend dargestellt, ¹: Der Kontrollarm beinhaltet für die Studie C208 den Vergleich mit Placebo/BR und für die Retrospektive Kohortenstudie Südafrika den Vergleich mit BR, für die Studie C209 existierte kein Kontrollarm</p> <p>%, Prozent, BR: Sockeltherapie, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NE: nicht erreicht, NV: nicht verfügbar, RR: Relatives Risiko, XDR-TB: extensiv-resistente Tuberkulose</p>								

In der RCT C208 beträgt die Rate der Todesfälle zum Zeitpunkt der finalen Analyse (bis zu Woche 120) 12,70% im Interventionsarm Bedaquilin/BR und 3,70% im Kontrollarm Placebo/BR. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 2,61 [0,73;9,28]; p=0,1258). Auch das Gesamtüberleben ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 3,23 [0,85; 12,27]; p=0,085).

Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant. Zusammenfassend ergibt sich bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben **kein Zusatznutzen bzw. kein geringerer Nutzen.**

Heilung

Die möglichst frühzeitige Heilung der pulmonalen MDR-TB ist das oberste Ziel der antituberkulotischen Therapie. Nur durch eine Heilung der MDR-TB können der frühzeitige Tod des Patienten und Rückfälle verhindert werden. Darüber hinaus ist Heilung ein wichtiger Bestandteil der TB-Präventionsmaßnahmen, da nur so die Entstehung weiterer Resistenzen sowie die flächendeckende Ausbreitung der MDR-TB nachhaltig verhindert werden können. Es handelt sich somit um einen Endpunkt, der für den einzelnen Patienten von höchster Relevanz ist, dem aber auch eine große Bedeutung für die öffentliche Gesundheit (engl. public health) beigemessen werden muss.

Der Endpunkt Heilung wird in beiden zulassungsbegründenden Studien C208 und C209 erhoben. Sowohl die WHO als auch die deutschen Leitlinien operationalisieren die Heilung über den kulturellen Nachweis der Erregerfreiheit in den Auswurfproben (8-10). In den diesem Dossier zugrunde liegenden Studien wird bei der Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunktes Heilung den WHO-Definitionen aus den Jahren 2008 und 2013 gefolgt, denen sich auch die deutschen Leitlinien anschließen. Die WHO-Definitionen sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher ausgeführt.

Tabelle 4-3: Gesamtschau der Ergebnisse für den Endpunkt Heilung

	TMC207/BR		Kontrollarm ¹		TMC207 vs. Placebo	Ausmaß des Zusatznutzens
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	
C208						
WHO-Definition von 2008, Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	45 (57,0)	81	27 (33,2)	RR: 1,67 [1,17; 2,38]; p=0,0055	Erheblicher Zusatznutzen
WHO-Definition von 2013, Finale Analyse (bis zu Woche 120) ^a	79	35 (44,3)	81	14 (17,3)	RR: 2,56 [1,50; 4,38]; p=0,0006	
C209^a						
WHO-Definition von 2008 Finale Analyse (bis zu Woche 120)	205	125 (61,0)	NV		NV	

WHO-Definition von 2013, Finale Analyse (bis zu Woche 120) ^a	205	95 (46,3)	NV	NV	
<p>a: Ergänzend dargestellt; ¹: Der Kontrollarm beinhaltet für die Studie C208 den Vergleich mit Placebo/BR; für die weiteren Studien existierte kein Kontrollarm.</p> <p>=: Prozent, BR: Sockeltherapie, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NV: nicht vorhanden, RR: Relatives Risiko, WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>					

In der RCT C208 werden 57,0% der Patienten im Bedaquilin/BR-Arm versus 33,2% der Patienten im Placebo/BR-Arm geheilt (gemäß der WHO-Definition von 2008). Damit haben die Patienten, deren Therapieregime Bedaquilin enthält, eine 1,67-mal höhere Wahrscheinlichkeit auf Heilung. Die Analyse, bei welcher die aktuellere WHO-Definition aus dem Jahr 2013 als Operationalisierung zugrunde gelegt wird, bekräftigt diese Ergebnisse: hier liegen die Heilungsraten bei 44,3% im Bedaquilin/BR-Arm versus 17,3% im Placebo/BR-Arm. Damit ist die Chance auf Heilung im Bedaquilin/BR-Arm sogar 2,56-mal höher als im Placebo/BR-Arm. Die Ergebnisse zum Endpunkt Heilung zeigen, dass Patienten, die Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie erhalten, signifikant höhere Heilungsraten erreichen, als Patienten, die Placebo in Kombination mit einer Sockeltherapie erhalten.

Ähnlich hohe, gleich gerichtete Heilungsraten unter Bedaquilin werden ebenfalls in der zulassungsbegründenden, nicht randomisierten einarmigen Studie C209 beobachtet. Hier können 61,0% der Patienten (gemäß der WHO-Definition von 2008) bzw. 46,3% (gemäß der WHO-Definition von 2013) als geheilt klassifiziert werden.

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Bedaquilin kann im Vergleich zu Placebo signifikant höhere Heilungsraten zeigen, daher ergibt sich für den Endpunkt Heilung ein **erheblicher Zusatznutzen**.

Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf

Eine pulmonale TB mit kulturellem Erregernachweis gilt als offene Form der TB und als infektiös. Die betroffenen Patienten stellen somit eine Transmissionsquelle dar, außerdem besteht das Risiko, dass sich weitere Resistenzen entwickeln. In Deutschland sollen Patienten bereits bei einem Verdacht auf eine MDR-TB bis zur Klärung der Infektiosität konsequent isoliert werden. Bei Bestätigung der MDR-TB-Diagnose muss die Therapie gemäß deutscher Leitlinie im stationären Bereich begonnen und sollte erst beendet werden, wenn eine Ansteckung weiterer Personen ausgeschlossen werden kann. Die Verkürzung der „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ ist für den Patienten daher unmittelbar relevant, da die

Erregerfreiheit im Auswurf in der Regel das Ende seiner Ansteckungsfähigkeit und damit seiner Isolation bedeutet. Fortan ist wieder soziale Teilhabe ohne umfassende Schutzmaßnahmen möglich. Mit einer Verkürzung der ansteckenden Phase verringert sich ebenfalls das Risiko andere Personen anzustecken. Dieser Aspekt ist sowohl patientenrelevant als auch von Bedeutung für die öffentliche Gesundheit.

In den zulassungsbegründenden Studien C208 und C209 wird die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation (Bedaquilin/Placebo zusammen mit der Sockeltherapie) bis zum Datum der ersten von zwei aufeinanderfolgenden negativen, d.h. erregerfreien mikrobiologischen Kulturen aus dem Auswurf. Diese Kulturen basieren auf Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen entnommen werden.

Tabelle 4-4: Gesamtschau der Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf

	TMC207/BR			Kontrollarm1			TMC207 vs. Placebo	Ausmaß des Zusatznutzens
	N	n (%)	Median in Tagen (IQR)	N	n (%)	Median in Tagen (IQR)	HR [95%-KI]; p-Wert Differenz der Mediane in Tagen	
C208								
Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	48 (60,8)	86 (70; 112)	81	37 (35,7)	345 (140; NE)	HR: 2,01 [1,29;3,14]; p= 0,0020 259	Erheblicher Zusatznutzen
C209^a								
Finale Analyse (bis zu Woche 120)	205	148 (72,2)	84 (NV)	NV			NV	
a: Ergänzend dargestellt. 1: Der Kontrollarm beinhaltet für die Studie C208 den Vergleich mit Placebo/BR; für die C209 existierte kein Kontrollarm. %: Prozent, BR: Sockeltherapie, IQR: Interquartilsabstand (engl. Interquartile Range), HR: Hazard Ratio, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NE: Nicht erreicht, NV: nicht verfügbar								

Die Analyse der Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf in der RCT C208 zeigt in der finalen Analyse (bis zu Woche 120) die Überlegenheit von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo, jeweils zusammen mit der Sockeltherapie. In der finalen Analyse sind 60,8% der Patienten im Bedaquilin/BR-Arm erregerfrei gemäß der oben genannten Definition, im Placebo/BR-Arm

sind es nur 35,7%. Die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf beträgt im Interventionsarm Bedaquilin/BR im Median 86 Tage im Vergleich zu 345 Tagen im Kontrollarm Placebo/BR (HR [95% KI]: 2,01 [1,29; 3,14]; $p=0,0020$). Das Ergebnis ist statistisch signifikant zu Gunsten von Bedaquilin. Somit verkürzt sich die mediane Zeit bis zur Erregerfreiheit unter Bedaquilin/BR um 259 Tage im Vergleich zu Placebo/BR.

In der Studie C209 kann bei 72,2% der Patienten eine Erregerfreiheit im Auswurf bis zum Ende der Studie nachgewiesen werden. Die mediane Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf zum Zeitpunkt der finalen Analyse liegt bei 84 Tagen. Diese Ergebnisse sind somit nahezu deckungsgleich mit denen der RCT C208.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass unter Bedaquilin eine Erregerfreiheit im Auswurf signifikant schneller erzielt werden kann. Somit liegt für den Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des Therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist als **erheblich** einzustufen.

Lebensqualität

Im Rahmen der RCT C208 und der nicht randomisierten Studien werden keine Daten zur Lebensqualität erhoben. Ein patientenberichteter Endpunkt (engl. Patient Reported Outcome, PRO) wird in der nicht randomisierten Studie C209 durch einen Patientenfragebogen zu Symptomen der Tuberkulose (TSP) erhoben. Dieser wird unter Morbidität aufgeführt, aber nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Sicherheit und Verträglichkeit wird in den Studien C208, C209 und C3001 wie folgt operationalisiert:

- Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) nach standardisierten MedDRA-Abfragen (engl. Standardized MedDRA Queries, SMQ):
 - Akute Pankreatitis
 - Rhabdomyolyse / Myopathie
 - Schwere Ereignisse der Haut

- Torsades de Pointes / QT Verlängerung
- Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber

Der Zusatznutzen wird anhand der finalen Analyse (bis zu Woche 120) abgeleitet, da diese aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die reiferen und belastbarsten Daten enthält. Die Ergebnisse der Analyse zu Woche 24 werden dargestellt, da Bedaquilin aktiver Bestandteil der Therapie bis Woche 24 ist. Nach Woche 24 wird die Therapie mit Bedaquilin beendet und nur mit der Sockeltherapie fortgesetzt. Die Analyse zu Woche 72 wird für die Bewertung der Sicherheit im Rahmen des Zulassungsverfahrens erstellt. Die Ergebnisse zu Woche 24 und 72 werden der Vollständigkeit halber ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-5: Gesamtschau der Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs, Placebo/BR			Ausmaß des Zusatznutzens
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert	
Studie C208								
Jegliche UE^a								
Gesamtrate zu Woche 24	79	77 (97,5)	81	77 (95,1)	2,00 [0,36; 11,24]; p=0,4314	1,03 [0,96; 1,09]; p=0,6816	2,40 [-3,40; 8,30]; p=0,4203	
Gesamtrate zu Woche 72	79	78 (98,7)	81	79 (97,5)	1,98 [0,17; 22,22]; p=0,5817	1,01 [0,97; 1,06]; p=1,0000	1,20 [-3,00; 5,40]; p=0,5729	
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	78 (98,7)	81	79 (97,5)	1,98 [0,17; 22,22]; p=0,5817	1,01 [0,97; 1,06]; p=1,0000	1,20 [-3,00; 5,40]; p=0,5729	
Schwere UE (Grad ≥3)								
Gesamtrate zu Woche 24 ^a	79	22 (27,8)	81	19 (23,5)	1,26 [0,62; 2,56]; p=0,5251	1,19 [0,7; 2,02]; p=0,5887	4,4 [-9,1; 17,9]; p=0,5245	
Gesamtrate zu Woche 72 ^a	79	34 (43,0)	81	29 (35,8)	1,36 [0,72; 2,56]; p=0,3495	1,20 [0,82; 1,77]; p=0,4188	7,2 [-7,90; 22,30]; p=0,3479	
Gesamtrate	79	34	81	29	1,36	1,20	7,2	Kein

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

Finale Analyse (bis zu Woche 120)		(43,0)		(35,8)	[0,72; 2,56]; p=0,3495	[0,82; 1,77]; p=0,4188	[-7,90; 22,30]; p=0,3479	Zusatznutzen / kein Schaden
Schwerwiegende UE								
Gesamtrate zu Woche 24 ^a	79	6 (7,6)	81	1 (1,2)	6,58 [0,77; 55,92]; p=0,0846	6,15 [0,76; 49,95]; p=0,0620	6,4 [0,0; 12,7]; p=0,0485	
Gesamtrate zu Woche 72 ^a	79	19* (24,1)	81	15 (18,5)	1,39 [0,65; 2,96]; p=0,9395	1,30 [0,71; 2,37]; p=0,4425	5,5 [-7,1; 18,2]; p=0,3919	
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	18 (22,8)	81	15 (18,5)	1,30 [0,60; 2,8]; p=0,5055	1,23 [0,67; 2,27]; p=0,5607	4,3 [-8,30; 16,80]; p=0,5047	Kein Zusatznutzen / kein Schaden
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR oder Placebo/BR führen^a								
Gesamtrate zu Woche 24 ^a	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,81 [0,21; 3,14]; p=0,7611	0,82 [0,23; 2,94]; p=1,0000	-1,1 [-8,2; 6,0]; p=0,7604	
Gesamtrate zu Woche 72 ^a	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,81 [0,21; 3,14]; p=0,7611	0,82 [0,23; 2,94]; p=1,0000	-1,1 [-8,2; 6,0]; p=0,7604	
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,81 [0,21; 3,14]; p=0,7611	0,82 [0,23; 2,94]; p=1,0000	-1,1 [-8,2; 6,0]; p=0,7604	Kein Zusatznutzen / kein Schaden
Studie C209 – Finale Analyse (bis zu Woche 120)^a								
Jegliche UE	233	219 (94)	NV	NV	NV	NV	NV	
Schwere UE (Grad ≥ 3)	233	78 (33,5)	NV	NV	NV	NV	NV	
Schwerwiegende UE	233	47 (20,2)	NV	NV	NV	NV	NV	
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	233	6 (2,6)	NV	NV	NV	NV	NV	
C3001 – Finale Analyse (bis zu Woche 120)^a								
Jegliche UE	57	50 (87,7)	NV	NV	NV	NV	NV	

Schwere UE (mit Grad ≥ 3)	57	15 (26,3)	NV	NV	NV	NV	NV	
Schwerwiegende UE	57	8 (14,0)	NV	NV	NV	NV	NV	
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	57	2 (3,5)	NV	NV	NV	NV	NV	
<p>a: Ergänzend dargestellt,</p> <p>*: Es gibt eine Diskrepanz von einem Patienten in der Analyse zu Woche 72. Dieser wird dort als SUE eingestuft, in der Analyse zu Woche 120 wird er aber lediglich als UE klassifiziert.</p> <p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet.</p> <p>%, Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p>								

In der RCT C208 zeigt sich in der finalen Analyse (bis zu Woche 120) kein statistisch signifikanter Unterschied in den beiden Studienarmen für Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ebenso wie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen. Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen der früheren Analysezeiträume zu Woche 24 und Woche 72, die ergänzend dargestellt werden.

Zudem ergeben sich in der RCT C208 bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (nach SMQ) in der finalen Analyse (bis zu Woche 120) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen der früheren Analysezeiträume zu Woche 24 und Woche 72, die ergänzend dargestellt werden.

In den Studien C209 und C3001 werden jegliche unerwünschten Ereignisse von fast allen Studienteilnehmern berichtet (94% und 87,7%). Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) treten in den Studien C209 und C3001 bei 33,5 % bzw. 26,3 %, der Patienten auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden in den Studien C209 und C3001 bei 20,2 % bzw. 14,0 %, der Patienten berichtet. UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin/BR führen, werden bei 2,62 % bzw. 3,52 % der Patienten in den Studien C209 und C3001 berichtet.

Insgesamt zeigt die RCT C208, dass Bedaquilin ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie Placebo jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie aufweist. Auch während der intensiven Phase der Therapie, in der Bedaquilin aktiver Bestandteil des Therapieregimes ist, können in der Gesamtschau der schweren UE, schwerwiegenden UE und UE, die zu Therapieabbruch führen, keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Sicherheit und Verträglichkeit zwischen den beiden Armen festgestellt werden. Die Ergebnisse der einarmigen Studien C209 und C3001 zur Sicherheit und Verträglichkeit sind konsistent zu denen der RCT

C208. Für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit ergibt sich somit **kein Zusatznutzen bzw. kein Schaden** für Bedaquilin.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei der MDR-TB handelt es sich um eine schwere Infektionskrankheit, die unbehandelt zum Tod führt. Für die medikamentöse Behandlung stehen nur sehr begrenzte therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Ein Grund hierfür ist, dass der Erreger der TB, das *Mycobacterium tuberculosis*, aufgrund seiner speziellen Eigenschaften im Zellwandaufbau und hier insbesondere aufgrund seiner „Ummantelung“ besonders widerstandsfähig und damit weitestgehend unangreifbar für Antibiotika ist. Gegen die wenigen wirksamen Medikamente entwickelt *M. tuberculosis* zunehmend Resistenzen, so dass es zu einer Verknappung der ohnehin nur begrenzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und effektiven Wirkprinzipien kommt. Bei diesen Patienten mit einer MDR-TB, für die mit den bestehenden Therapieoptionen kein wirksames Regime zusammengestellt werden kann, kann Bedaquilin einen wichtigen Beitrag zur Heilung leisten und somit diese therapeutische Lücke schließen.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bedaquilin liegen mit der Studie C208 in der Gesamtschau Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität sowie zur Sicherheit und Verträglichkeit aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2-Studie, mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor, die einen Studienzeitraum bis zu 120 Wochen umfasst. Ergänzend wird die Evidenz aus einer vergleichenden retrospektiven Kohortenstudie und zwei einarmigen, klinischen Studien herangezogen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Mortalität bzw. dem Gesamtüberleben lässt sich weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen von Bedaquilin/BR ableiten.

Die Betrachtung der Morbidität mit den patientenrelevanten Endpunkten Heilung und Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf zeigt konsistente, statistisch signifikante Effekte zugunsten von Bedaquilin/BR. Die patientenrelevanten Morbiditätspunkte zeigen eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Bedaquilin. So erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, eine Heilung zu erreichen, unter der Therapie mit Bedaquilin auf das 1,67-fache (nach WHO-Definition 2008) bzw. 2,56-fache (nach WHO-Definition 2013). Auch im Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit zeigt sich bei den nur schwer therapierbaren Patienten mit einer MDR-TB eine bisher nicht erreichte Verbesserung.

Diese hohe Wirksamkeit wird erzielt bei einem in der Gesamtbetrachtung der Sicherheit und Verträglichkeit vergleichbarem Sicherheitsprofil von Bedaquilin zu Placebo, jeweils in Kombination mit der Sockeltherapie.

Im Ergebnis ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Bedaquilin, das in besonderen Resistenzsituationen zum Einsatz kommt, unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels, der Heilung der MDR-TB, sowie der Bedeutung für die öffentliche Gesundheit bei der Behandlung der Erkrankung als **erheblich** einzustufen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Aufarbeitung von Studienunterlagen ist es, das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (engl. multi-drug-resistant tuberculosis, MDR-TB) zu benennen, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Bei Bedaquilin handelt es sich um ein Antibiotikum, welches in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit einer multiresistenten pulmonalen Tuberkulose, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Intervention

Die zur Bewertung stehende Intervention ist die medikamentöse Therapie der MDR-TB mit Bedaquilin in Kombination mit mindestens drei Arzneimitteln, gegen die sich das Patientenisolat *in vitro* als empfindlich erwiesen hat. Die Behandlung mit den anderen Kombinationspartnern des Behandlungsplans muss nach Abschluss der Behandlung mit Bedaquilin fortgesetzt werden. Sind keine *In-vitro*-Resistenztest-Ergebnisse verfügbar, kann die Behandlung mit Bedaquilin in Kombination mit mindestens vier anderen Arzneimitteln, gegen die das Patientenisolat wahrscheinlich empfindlich ist, initiiert werden. Bezüglich der spezifischen Dosierungsempfehlungen sind die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Bedaquilin angewendet werden, zu beachten.

Dosierung:

Die empfohlene Dosierung beträgt

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

Behandlungsdauer:

Die gesamte Behandlungsdauer mit Bedaquilin beträgt 24 Wochen. Die Datenlage zu einer längeren Behandlungsdauer ist sehr begrenzt.

Vergleichstherapie

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht festgelegt, da es sich bei Bedaquilin um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt. In dem vorliegenden Nutzendossier und der zugrunde gelegten RCT C208 erfolgt der Vergleich der Intervention Bedaquilin mit Sockeltherapie zu Placebo mit Sockeltherapie. Die Sockeltherapie soll gemäß Protokoll bevorzugt aus den fünf Wirkstoffen Kanamycin, Ofloxazin, Ethionamid, Pyrazinamid und Terizidon bestehen und darf in Abhängigkeit der Resistenzlage, der Nebenwirkungen und Verfügbarkeit der Wirkstoffe patientenindividuell angepasst werden.

Endpunkte

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, die in diesem Nutzendossier herangezogen werden, um den Nutzen und Zusatznutzen von Bedaquilin nachzuweisen:

Mortalität

- *Gesamtüberleben*

Morbidität

- *Heilung*
- *Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf*

Sicherheit und Verträglichkeit

- *Jegliche unerwünschten Ereignisse*
- *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)*
- *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten*
- *Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) nach standardisierten MedDRA-Abfragen (engl. Standardized MedDRA Queries, SMQ):*
 - *Akute Pankreatitis*
 - *Rhabdomyolyse / Myopathie*
 - *Schwere Ereignisse der Haut*
 - *Torsades de Pointes / QT-Verlängerung*
 - *Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber*

Im Rahmen der RCT C208 und der nicht randomisierten Studien wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben. In der Kategorie Morbidität wird ergänzend ein patientenberichteter Endpunkt (engl. Patient Reported Outcome, PRO) in dem vorliegenden Nutzendossier berichtet, welche in der Studie C209 mittels des Fragebogens „*Tuberculosis Symptoms Profile*“ (TSP) erhoben werden. Der PRO wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Bedaquilin herangezogen.

Studientypen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Bedaquilin wird auf Basis der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2- Studie C208 abgeleitet. Darüber hinaus werden die Evidenz aus der nicht randomisierten einarmigen, klinischen Phase-2-Studie C209, dem Early Access-Programm C3001 und der nicht randomisierten, vergleichenden, retrospektiven Kohortenstudie Südafrika ergänzend dargestellt.

Die methodische Qualität der RCT wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Studienendpunkte sowie das Studiendesign. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-6.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kategorie	Nr.	Einschlusskriterien	Nr.	Ausschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit pulmonaler multi-resistenter Tuberkulose (MDR-TB)	A1	Patientenpopulation nicht der Fachinformation entsprechend	Konsistenz mit der Fachinformation (2)
Intervention	E2	Bedaquilin in Kombination mit mindestens drei Arzneimitteln, gegen die sich das Patientenisolat <i>in vitro</i> als empfindlich erwiesen hat in einer Dosierung von: In Woche 1-2: 400 mg (4 Tabletten zu je 100 mg) einmal täglich In den Wochen 3-24: 200 mg (2 Tabletten zu je 100 mg) dreimal pro Woche	A2	Intervention abweichend	Dosierung, Dosierungsschema und Therapiedauer laut Fachinformation

Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	Keine	
Endpunkte	E4	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 angegebenen patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Keine Endpunkte angegeben	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben des § 35b Abs. 1 SGB V (3) und des 2. Kapitels, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (4)
Studientyp					
a) RCT	E5	Randomisierte, klinische Studien der Phasen II und III	A5	Tierexperimentelle Studien und klinische Studien der Phase I	
b) Nicht randomisierte Studien	E5	nicht randomisierte, vergleichende Studien	A5	Randomisierte klinische Studien, Einarmige Kohortenstudien, Fallserien	
Studiendauer	E6	Mindestens 24 Wochen	A6	< 24 Wochen	
Publikationstyp	E7	Volltexte oder Studienberichte	A7	Abstracts, Reviews, Letters	Primärpublikationen als Volltexte oder Studienberichte, die den Kriterien der CONSORT oder TREND Statements mehrheitlich genügen und daher eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen
Publikationssprache	E8	Volltexte in Englisch oder Deutsch	A8	Volltexte nicht Englisch oder Deutsch	
<p>a: RCT zur Informationsbeschaffung randomisierter klinischer Studien 4.3.1.1.2 b: zur Informationsbeschaffung nicht randomisierter, vergleichender Studien 4.3.2.2.1 und weiterer Untersuchungen 0.</p> <p>CONSORT: Konsolidierte Standards für klinische Studienberichte (engl. Consolidated Standards of Reporting Trials), G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, MDR-TB: multi-resistente Tuberkulose (engl. multi drug resistant tuberculosis), RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (engl. randomized controlled trial), SGB V:</p>					

Sozialgesetzbuch fünftes Buch, TREND: transparente Berichterstattung von Ergebnissen aus nicht randomisierten Studien (engl. transparent reporting of evaluations with non randomized designs), VerFO: Verfahrensordnung

Es werden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keine der Ausschlusskriterien erfüllen. Die Einschlusskriterien gelten als erfüllt, wenn in der zu bewertenden Studie mindestens 80% der Patienten den Einschlusskriterien entsprechen (11).

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren

themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation von RCT (siehe Anhang 4-A1) und von weiteren Untersuchungen (siehe Anhang 4-A3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Bedaquilin wird in den Datenbanken Embase, MEDLINE und Cochrane CENTRAL durchgeführt (Suchzeitpunkt: 16.11.2018). Die Suche in diesen drei Datenbanken erfolgt über die Oberfläche von Ovid.

Für jede Datenbank wird eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Thesauri und von Synonymen entwickelt. Da Bedaquilin nur in der Indikation MDR-TB gemäß FI eingesetzt wird, wird auf die Einschränkung der Indikation in der Suchstrategie verzichtet.

Zur Identifizierung randomisierter Studien in den bibliographischen Datenbanken wird für Embase und MEDLINE der Filter für RCT nach Wong (5) genutzt; die Treffer in MEDLINE werden durch die zusätzlich mit dem Cochrane-Suchfilter (6) gefundenen Treffer ergänzt. Die Recherche in Cochrane CENTRAL wird nicht durch Suchfilter weiter eingeschränkt. Zeitraum, Art der Publikation oder die Sprache werden nicht eingeschränkt.

Zur Identifizierung nicht randomisierter Studien werden einerseits die Literaturzitate aus der bibliographischen Literaturrecherche für randomisierte klinische Studien, auf Einschlusskriterium 5b gescreent, zusätzlich wird eine systematische Literaturrecherche in den erforderlichen drei bibliographischen Datenbanken mit dem Suchfilter des Scottish Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN) für „Observational Studies“ (dt. Beobachtungsstudien) (7) durchgeführt und deren Ergebnisse gescreent. Dieser Ansatz für die systematische Literaturrecherche der nicht randomisierten Studien wird gewählt, um Studien mit möglichst hoher Qualität und Aussagesicherheit zu identifizieren.

Die Suchstrategien und -begriffe sind detailliert und getrennt nach Datenbank in Anhang 4-A aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Zur Identifizierung aller klinischen Studien, die zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Bedaquilin im direkten Vergleich herangezogen werden können, wird eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt.

Die Studienrecherche wird in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Registry (EU-CTR), International Clinical Trials Registry der WHO (WHO ICTRP) und in PharmNet.Bund unter „Klinische Prüfungen“ durchgeführt. Bei der Suche in diesen Datenbanken werden sowohl alle

abgeschlossenen also auch abgebrochenen und laufenden Studien berücksichtigt.

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

Die Suche wurde am 16.05.2018 durchgeführt und am 03.12.2018 aktualisiert.

Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse für die jeweils aktuellste Recherche.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Identifikation relevanter Studien für die verschiedenen Fragestellungen des vorliegenden Dossiers erfolgt in einem zweistufigen Prozess aus der für alle Fragestellungen gemeinsam durchgeführten Informationsbeschaffung.

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den in den bibliographischen Datenbanken identifizierten Literaturzitationen und den Treffern in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken wird nach Entfernung von Dubletten unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen. Dazu wird im ersten Schritt ein Titel- und Abstract-Screening durchgeführt. Können Treffer anhand der Angaben in Titel und Abstract nicht sicher ausgeschlossen werden, so wird zusätzlich der Volltext zur Einschätzung der Relevanz herangezogen (siehe Anhang 4-C).

Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien werden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergeben, werden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Validität der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wird in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Dazu werden

die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wird auf Studienebene und für jeden Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens aus Anhang 4-F dokumentiert.

Das Verzerrungspotenzial der Studien bzw. Endpunkte wird entweder als niedrig oder als hoch eingestuft. Kann eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, wird dies als niedriges Verzerrungspotenzial angesehen. Ist von der Verzerrungsquelle eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten, wird dies als hohes Verzerrungspotenzial gewertet. Dieser Fall muss auch angenommen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorliegen (z. B. wenn kein Studienbericht, sondern ausschließlich Publikationen vorliegen). Liegen hingegen zusätzliche Unterlagen – z.B. Informationen von Zulassungsbehörden – vor, werden diese in die Bewertung des Verzerrungspotenzials einbezogen.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wird ausführlich in den Abschnitten 4.3.1.2, 4.3.2.2.2, 4.3.2.3 und Anhang 4-E dokumentiert. Zur Bewertung des

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Ausmaßes des Zusatznutzens von Bedaquilin wird die randomisierte kontrollierte klinische Studie C208 herangezogen. Die in Abschnitt 4.3.2 aufgeführten nicht randomisierten Studien werden ergänzend dargestellt.

Die Darstellung der Studien entspricht den in diesem Dossier zitierten Items 2b bis 14 nach CONSORT (engl. Konsolidierte Standards Studien zu berichten, Consolidated Standards of Reporting Trials) sowie dem CONSORT-Flow-Chart (vergleiche Anhang 4-E) oder TREND (Transparente Berichterstattung von nicht randomisierten Studien, engl. Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs). Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/ Rekrutierung) gemacht.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

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

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht

- Ethnizität
- Studienzentrum bzw. Land

Krankheitsspezifische Charakteristika

- HIV-Status
- Kavernen (pathologische Veränderung des Lungengewebes in Form von Hohlräumen, die durch Gewebeseinschmelzung entstanden sind) (12)
- Ausmaß der vorhandenen Resistenz der MDR-TB
- Vorherige Behandlung mit Erstlinien oder Zweitlinien-TB Medikamenten

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

Gemäß § 2 Absatz 3 AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Entscheidend ist daher, welche therapeutischen Ziele erreicht werden sollen. Diese sind indikations-, krankheits- und patientenspezifisch.

Insbesondere sind Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen), gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Verringerung von Nebenwirkungen, als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität, patientenrelevante Zielgrößen (11). Folgende in den Studien erhobene Endpunkte werden als patientenrelevant erachtet:

- Gesamtüberleben
- Heilung
- Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf
- Sicherheit und Verträglichkeit

Im Folgenden werden die Patientenrelevanz und Operationalisierung der zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte erläutert.

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte bei schweren und häufig letal verlaufenden Erkrankungen angesehen. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von

unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz. Das Gesamtüberleben stellt gemäß Verfahrensordnung des G-BA einen patientenrelevanten Endpunkt dar (4).

Operationalisierung

In der RCT C208 und den beiden nicht randomisierten Studien C209 und der Südafrika-Kohorte wurde das Gesamtüberleben als Zeit vom Datum der ersten Einnahme von Bedaquilin zusammen mit der Sockeltherapie bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache sowie die Gesamtrate der Todesfälle erfasst. Zusätzlich wurde die Rate der Todesfälle in allen Studien erhoben.

Morbidität

Die Morbidität wird mittels der patientenrelevanten Endpunkte Heilung und Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf dargestellt, welche über den kulturellen Nachweis der Erregerfreiheit in Auswurfproben operationalisiert werden. Hierzu ist einleitend anzumerken, dass das Vorliegen einer MDR-TB als bestätigt gilt, wenn multiresistente Erreger in Flüssigkulturen (engl. Mycobacteria Growth Indicator Tube, MGIT) nachgewiesen werden können, die aus Auswurfproben angelegt wurden. Dies stellt national wie international den Goldstandard in der TB-Diagnostik dar und ist ein anerkannter und valider Parameter. Im Umkehrschluss gilt eine TB sowohl nach WHO-Kriterien als auch gemäß deutscher Leitliniendefinition als geheilt, wenn keine Erreger mehr in der Kultur wachsen und nachgewiesen werden können (8).

Heilung

Patientenrelevanz

Die möglichst frühzeitige Heilung der pulmonalen MDR-TB ist das oberste Ziel der antituberkulotischen Therapie. Nur durch eine Heilung der MDR-TB können der frühzeitige Tod des Patienten und Rückfälle verhindert werden. Darüber hinaus ist Heilung ein wichtiger Bestandteil der TB-Präventionsmaßnahmen, da nur so die Entstehung weiterer Resistenzen sowie die flächendeckende Ausbreitung der MDR-TB nachhaltig verhindert werden können. Es handelt sich somit um einen Endpunkt, der für den einzelnen Patienten von höchster Relevanz ist, dem aber auch eine große gesamtgesellschaftliche Bedeutung beigemessen werden muss.

Sowohl die WHO als auch die deutschen Leitlinien operationalisieren die Heilung über den kulturellen Nachweis der Erregerfreiheit in den Auswurfproben. In den diesem Dossier zugrunde liegenden Studien wurde bei der Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunktes Heilung den WHO-Definitionen aus den Jahren 2008 und 2013 gefolgt, denen sich auch die deutschen Leitlinien anschließen. Die WHO-Definitionen werden im Folgenden erläutert.

Im Jahr 2008 wurde erstmals seitens der WHO eine allgemein gültige Definition der Heilung festgelegt. Demnach galt ein Patient mit einer MDR-TB als geheilt, sofern er die Behandlung gemäß Behandlungsplan abgeschlossen hatte und mindestens fünf aufeinander folgende

Kulturen, deren zugrunde liegende Auswurfproben in einem Abstand von jeweils mindestens 30 Tagen gewonnen wurden, und in den letzten zwölf Behandlungsmonaten negativ waren. Sofern nur eine positive Kultur in diesem Zeitraum berichtet wurde und keine begleitend auftretenden klinischen Anzeichen auf eine Verschlechterung hindeuteten, konnte der Patient ebenfalls als geheilt gelten, vorausgesetzt auf diese eine positive Kultur folgten mindestens drei negative Kulturen, deren Auswurfproben in einem Abstand von mindestens 30 Tagen gewonnen wurden (9).

Im Jahr 2013 wurde die Definition der Heilung seitens der WHO modifiziert, um ihre Anwendung im Behandlungsalltag zukünftig zu erleichtern (13). Als geheilt gelten demnach Patienten mit einer MDR-TB, die ihre Behandlung gemäß nationalen Behandlungsrichtlinien ohne Nachweis eines Therapieversagens abgeschlossen haben und drei oder mehr aufeinander folgende Kulturen nach der intensiven Phase der Therapie negativ waren, wobei die zugrunde liegenden Auswurfproben in einem Abstand von mindestens 30 Tagen gewonnen wurden (10).

Operationalisierung

In den Studien C208 und C209 wird der Endpunkt Heilung gemäß der oben ausgeführten WHO-Definition aus dem Jahr 2008 operationalisiert und ausgewertet. Zusätzlich wird für das vorliegende Dossier für die beiden Studien C208 und C209 eine Analyse für den Endpunkt Heilung durchgeführt, wobei dieser entsprechend der aktuellen WHO-Definition aus dem Jahr 2013 operationalisiert wird (siehe oben). Diese Analyse wird herangezogen, um den aktuellen Stand der Definition von Heilung darzustellen und die Robustheit der Daten zu überprüfen.

Geringfügige Adaptierungen der WHO-Definitionen haben insofern stattgefunden, als dass die vorgegebenen Studienbedingungen berücksichtigt wurden. So waren die maßgeblichen Studienvisiten von der Woche 24 bis zur Woche 36 alle vier Wochen mit einem Zeitfenster von + / - fünf Tagen eingeplant, so dass die Sputumproben in den Studien mit einem Abstand von mindestens 25 Tagen gewonnen wurden (im Gegensatz zu dem von der WHO benannten Untersuchungsabstand von mindestens 30 Tagen). Ab der Woche 36 fanden die Studienvisiten alle 12 Wochen für die Studien C208 und C209 statt, so dass die später analysierten Kulturproben den von der WHO benanntem Mindestabstand von 30 Tagen erfüllten.

Die detaillierte Beschreibung der Operationalisierung erfolgt unter den Ergebnissen der jeweiligen Studien (siehe 4.3.1.3.1.2 und 4.3.2.3.3.2).

Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf

Patientenrelevanz

Eine pulmonale TB mit kulturellem Erregernachweis gilt als offene Form der TB und als infektiös. Die betroffenen Patienten stellen somit einerseits eine Transmissionsquelle dar, andererseits besteht zudem das Risiko, dass sich weitere Resistenzen entwickeln. In Deutschland sollen Patienten bereits bei einem Verdacht auf eine MDR-TB bis zur Klärung der Infektiosität konsequent isoliert werden. Bei Bestätigung der MDR-TB-Diagnose muss die Therapie gemäß deutscher Leitlinie im stationären Bereich begonnen und sollte erst beendet werden, wenn eine Ansteckung weiterer Personen ausgeschlossen werden kann. Der stationäre

Aufenthalt in Kombination mit der Isolation kann für den Patienten psychisch sehr belastend sein und zu depressiven Verstimmungen führen (8). Eine aktuelle Metaanalyse zur Untersuchung der mentalen Gesundheit und sozialen Stressfaktoren zeigt, dass bei 25% der Patienten mit einer MDR-TB psychische Erkrankungen wie Depressionen und Angstzustände und bei 10% der Patienten Psychosen auftreten (14).

Die Verkürzung der „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ ist für den Patienten daher unmittelbar relevant, da die Erregerfreiheit im Auswurf in der Regel das Ende seiner Ansteckungsfähigkeit und damit seiner Isolation bedeutet. Fortan ist wieder soziale Teilhabe ohne umfassende Schutzmaßnahmen möglich. Mit einer Verkürzung der ansteckenden Phase verringert sich ebenfalls das Risiko andere Personen anzustecken. Dieser Aspekt ist sowohl patientenrelevant als auch von Bedeutung für die öffentliche Gesundheit.

Operationalisierung

In den Studien C208 und C209 wurde die „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation (Bedaquilin/Placebo zusammen mit der Sockeltherapie) bis zum Datum der ersten von zwei aufeinanderfolgenden negativen, d.h. erregerfreien mikrobiologischen Kulturen aus dem Auswurf. Diese Kulturen basieren auf Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen entnommen wurden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität wird in den vorliegenden Studien nicht erhoben. In der einarmigen Studie C209 wird ein Patientenfragebogen zu Symptomen der Tuberkulose eingesetzt (engl. Tuberculosis Symptoms Profile, TSP), welcher der Morbidität zugeordnet wird (s. unten).

Sicherheit und Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE), die mit Hilfe der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit erfasst werden, können in Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit Einfluss auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten haben. Grundsätzlich werden UE als patientenrelevant anerkannt, da sie einen „Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ messen (11). Insbesondere das Auftreten von schwerwiegenden UE (SUE), die sich z.B. in einem spontanen Krankenhausaufenthalt oder einem lebensbedrohlichen Gesundheitszustand äußern, hat einen hohen Stellenwert und Patientenrelevanz.

Operationalisierung

Sicherheit und Verträglichkeit werden in den Studien wie folgt operationalisiert:

- Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) nach standardisierten MedDRA-Abfragen (engl. Standardized MedDRA Queries, SMQ):
 - Akute Pankreatitis
 - Rhabdomyolyse / Myopathie
 - Schwere Ereignisse der Haut
 - Torsades de Pointes / QT Verlängerung
 - Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber

Die Erfassung der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit erfolgt für alle Studien gemäß den internationalen Standards über eine Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Ergänzend werden die UE in der RCT C208 zur detaillierteren Betrachtung nach Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) nach bevorzugter Bezeichnung (engl. Preferred Term, PT) dargestellt.

Die Einstufung in Schweregrade erfolgt in der RCT C208 und den einarmigen Studien C209 und C3001 gemäß DMID (engl. Division of Microbiology and Infectious Diseases) Adult Toxicity Table November 2007. Die Stufen des DMID sind folgendermaßen operationalisiert:

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

Des Weiteren werden Therapieabbrüche aufgrund von UE als patientenrelevant eingestuft, da diese ebenfalls Auskunft über die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie geben.

Zur Präzisierung der UE, die z.B. im Zusammenhang mit einer Wirkstoffklasse oder einem Wirkmechanismus in Verbindung stehen könnten, werden die im Studienprotokoll präspezifizierten UE von speziellem Interesse (UESI), entsprechend einer standardisierten MedDRA-Abfrage (engl. Standardized MedDRA Queries; SMQ) betrachtet. In der RCT C208 sowie in den einarmigen Studien C209 und C3001 wurden die SMQ „Akute Pankreatitis“,

„Rhabdomyolyse / Myopathie“, „Schwere Ereignisse der Haut“, „Torsades de Pointes / QT-Verlängerung“ und „ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber“ als relevant eingestuft und erhoben.

Ergänzend dargestellte weitere Endpunkte

Tuberculosis Symptoms Profile (TSP)

In der Studie C209 wird der Tuberculosis Symptoms Profile (TSP) erhoben. Der TSP ist eine patientenberichtete Symptom-Checkliste, in der das Auftreten zwölf typischer Symptome der TB (Husten, Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Unwohlsein, Schleim im Rachen und/oder der Lunge, blutiger Husten, Kurzatmigkeit, Gewichtsverlust, Brustschmerzen, Fatigue/Schwäche, und Appetitlosigkeit) sowie die Beeinträchtigung, inwiefern das jeweilige Symptom ein Problem für den Betroffenen darstellt, abgefragt wird. Der TSP wird ergänzend dargestellt und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Bedaquilin herangezogen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.

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

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- 1. Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- 2. Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TMC207-TIDP13-C208 (C208)	Ja	ja	abgeschlossen	120 Wochen	<u>Interventionsarm</u> TMC207/BR <u>Vergleichsarm</u> Placebo/BR
TMC207-TIDP13-C210 (C210)	Ja	ja	abgebrochen, bevor die Studie gestartet wurde	132 Wochen	<u>Interventionsarm</u> TMC207/BR <u>Vergleichsarm</u> Placebo/BR
STREAM 2	Nein	nein	a) abgebrochen b) laufend c) laufend d) abgebrochen	132 Wochen	4 Studienarme: a – lokal verwendete MDR-TB Regime, die von der WHO empfohlen sind b- bis Woche 16: KM + INH + PTO + MFX/LFX + CFZ + EMB + PZA ab Woche 16 bis Woche 40: MFX/LFX + CFZ + EMB + PZA c- bis Woche 16: INH + PTO + BDQ + LFX + CFZ + EMB + PZA ab Woche 16 bis Woche 40: BDQ + LFX + CFZ+ EMB + PZA d- bis Woche 8: KM + INH + BDQ + LFX + CFZ + PZA, ab Woche 8 bis Woche 28: BDQ + LFX + CFZ + PZA
BDQ: Bedaquilin, BR: Sockeltherapie (engl. background regime), CFZ: Ciprofloxacin, EMB: Ethambutol, INH: Isoniazid, KM: Kanamycin, LFX: Levofloxacin, MFX: Moxifloxacin, PTO: Protionamid, PZA: Pyrazinamid					

Ursprünglich war die doppelblinde Phase-3-Studie C210 als konfirmatorische Studie für Bedaquilin geplant und Bestandteil der Zulassungsaufgabe. Allerdings wurde die Studie vor Einschluss des ersten Patienten abgebrochen, um stattdessen die bereits laufende Phase-3-Studie STREAM 2 zu unterstützen, deren Sponsor die Internationale Vereinigung gegen Tuberkulose und Lungenerkrankungen (engl. The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, IUATLD) ist. Die STREAM 2-Studie bietet als Plattform-Studie den Vorteil, Bedaquilin direkt mit verschiedenen MDR-TB-Therapien zu vergleichen. Die finalen Ergebnisse der STREAM 2-Studie werden für das vierte Quartal 2023 erwartet. Die Studie ist für einen ressourcen-limitierten Versorgungskontext ausgerichtet und auf die Untersuchung verkürzter Therapieregime fokussiert. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht absehbar, ob sich die STREAM 2-Studie eignen wird, um aussagekräftige Ergebnisse für den deutschen Versorgungskontext zu erhalten, da das Studiendesign nicht dem derzeitigen Anwendungsgebiet von Bedaquilin in Deutschland entspricht.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der hier abgebildete Studienstatus entspricht dem Stand vom 03.12.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C210	Die Studie wurde nicht gestartet.
C208 Stage 1	Die Behandlungsdauer von 8 Wochen mit Bedaquilin ist zu kurz.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben.

Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

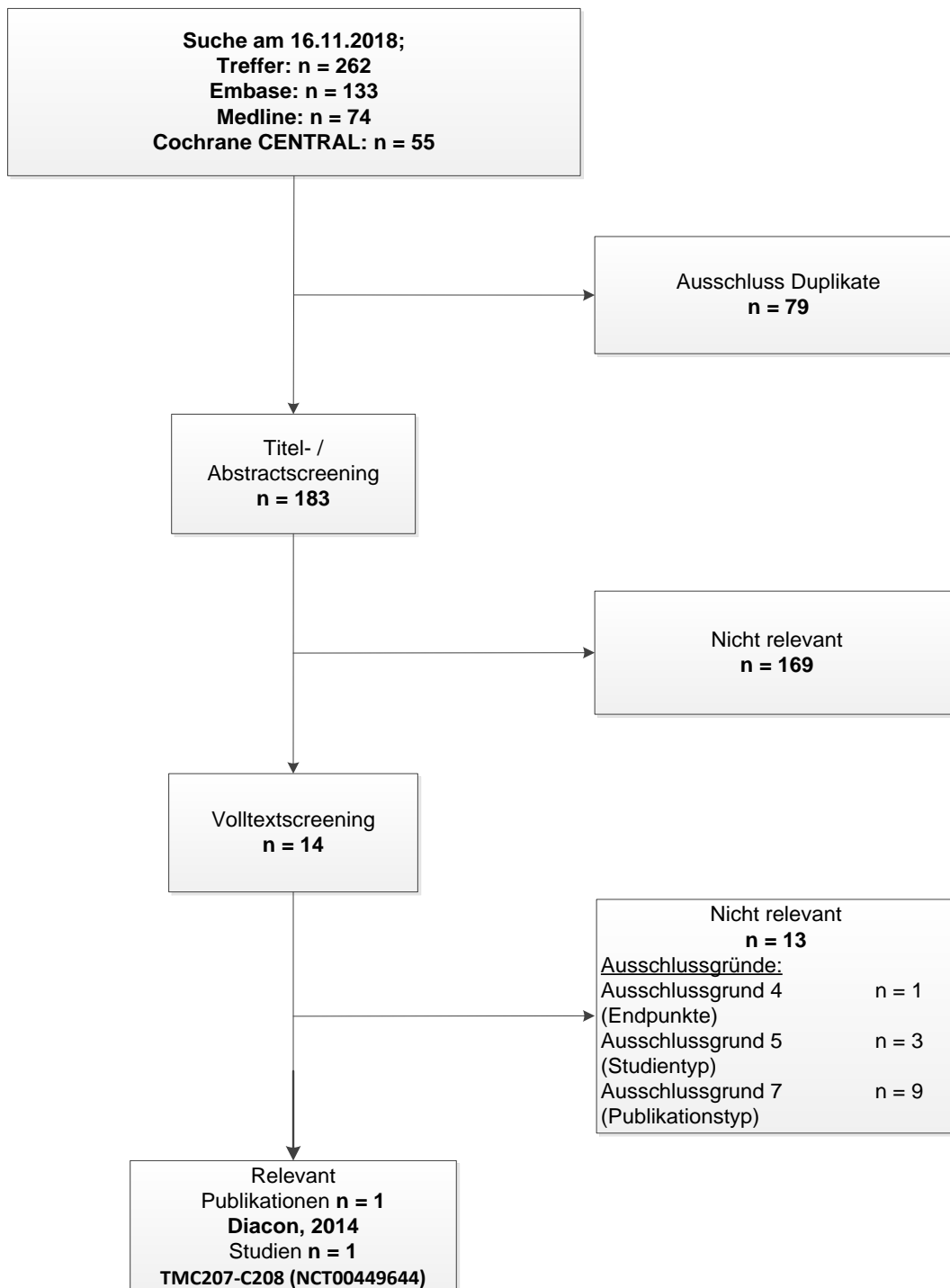


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Durch die bibliografische Literaturrecherche wird eine Vollpublikation von Diacon et al. (19) identifiziert, die die Ergebnisse der Studie TMC207-C208 (NCT00449644) (20) wiedergibt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
TMC207-TIDP13-C208 (C208)	clinicaltrials.gov NCT00449644 (20)	ja	ja	abgeschlossen
STREAM 2	clinicaltrials.gov NCT02409290 (21)	ja	nein	laufend
C210	clinicaltrials.gov NCT01600963 (22)	ja	nein	nicht gestartet

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse;

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

Der Tabelle 4-9 entspricht dem Stand vom 03.12.2018.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
C208*	ja	ja	nein	ja (23)	ja (20)	ja (19)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>*= Die Studie C208 besteht aus zwei unabhängigen Teilstudien (Stage 1 und Stage 2). Die erste Teilstudie deckt nicht das Anwendungsgebiet von Bedaquilin ab (Behandlung nur 8 Wochen anstatt 24 Wochen), daher wird im Folgenden nur die zweite Teilstudie (Stage 2) als C208 abgekürzt und beschrieben.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
C208*	Randomisiert, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase 2	Erwachsene mit pulmonaler MDR-TB	Arm 1: TMC207/BR (n= 79) Arm 2: Placebo/BR (n= 81)	<u>Studiendauer insgesamt:</u> Bis zu 120 Wochen <u>Screening:</u> 1 Woche und anschließend 1 Woche Auswaschphase der bestehenden TB-Medikamente, um Arzneimittel-Interaktionen zu vermeiden) <u>Intensive Phase</u> 24 Wochen intensive Behandlungsphase mit Bedaquilin/BR oder Placebo/BR <u>Behandlungsphase mit BR:</u> Fortführung der BR bis zu 96 Wochen <u>Behandlungsfreie Phase:</u> Follow-up bis zu 120 Wochen	Asien, Osteuropa, Südafrika, Südamerika April 2008 – Oktober 2012	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24 (engl. time to sputum culture conversion) <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte</u> Mortalität/ Gesamtüberleben Heilung Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (Woche 72, Woche 120) SUE; UE, die zum Therapieabbruch führten; UE ≥ Grad 3; SMQ (Akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse / Myopathie, Schwere Ereignisse der Haut, Torsades de Pointes / QT Verlängerung, Lebererkrankungen)
<p>BR= Sockeltherapie, UE= Unerwünschte Ereignisse, SUE= Schwere unerwünschte Ereignisse, SMQ= Standardisierte MedDRA-Abfragen</p> <p>*= Die Studie C208 besteht aus zwei unabhängigen Teilstudien (Stage 1 und Stage 2). Da die erste Teilstudie nicht das derzeitige Anwendungsgebiet von Bedaquilin abdeckt, wird im Folgenden nur die zweite Teilstudie (Stage 2) als C208 abgekürzt und beschrieben.</p>						

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

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm
C208	2 Wochen tgl. 400 mg TMC207/BR, (gemäß FI (2)) + 22 Wochen 3x wöchentlich 200 mg TMC207/BR, (gemäß FI (2)) + 96 Wochen Fortführung der Behandlung mit BR	2 Wochen tgl. 400 mg Placebo/BR + 22 Wochen 3x wöchentlich 200 mg Placebo/BR + 96 Wochen Fortführung der Behandlung mit BR
BR: Sockeltherapie, bestehend aus mindestens drei Arzneimitteln, gegenüber denen der Patient arzneimittelsensitiv sein muss; tgl.: täglich		

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

Studie Gruppe	N	Alter Jahre, MW (SD) ME (Min; Max)	Geschlecht w /m (%)	Ethnizität 1=Afrikaner, 2=Kaukasier, 3=Hispanoamerikaner, 4=Asiaten, 5=Andere, n (%)	Land B= Brasilien, I= Indien, L= Litauen, Pe= Peru, Ph= Philippinen, R= Russland, S= Südafrika T= Thailand n (%)	Gepoolte Zentren A=Asien, O= Osteuropa S.g.= Südafrika gesamt S.A.= Südamerika n (%)
C208, ITT-Population						
TMC207/BR	79	36,2 (13,13) 31,0 (18; 63)	27 w (34,2) 52 m (65,8)	1= 29 (36,7) 2= 8 (10,1) 3= 13 (16,5) 4= 9 (11,4) 5= 20 (25,3)	B= 4 (5,1), I= 4(5,1), L= 5 (6,3), Pe= 16 (20,3), Ph= 1 (1,3), R= 3 (3,8), S= 43 (54,4), T= 3 (3,8)	A= 8 (10,1), O= 8 (10,1), S.g.= 43 (54,4) S.A.= 20 (25,3)
Placebo/BR	81	35,8 (11,01) 35,0 (18; 61)	32 w (39,5) 49 m (60,5)	1= 27 (33,3) 2= 12 (14,8) 3= 15 (18,5) 4= 6 (7,4) 5= 21 (25,9)	B= 4 (4,9), I= 1(1,2), L= 4 (4,9), Pe= 17 (21,0) Ph= 2 (2,5), R= 7 (8,6), S= 45 (55,6), T= 1 (1,2)	A= 4 (4,9), O= 11 (13,6), S.g.= 45 (55,6) S.A.= 21 (25,9)
Gesamt	160	36,0 (12,06) 34,0 (18; 63)	59 w (36,9) 101 m (60,5)	1= 56 (35,0) 2= 20 (12,5) 3= 28 (17,5) 4= 15 (9,4) 5= 41 (25,6)	B= 8 (5,0), I= 5 (3,1), L= 9 (5,6) Pe= 33 (20,6), Ph= 3 (1,9), R= 10 (6,3), S= 88 (55,0), T= 4 (2,5)	A= 12 (7,5), O= 19 (11,9), S.g.= 88 (55,0) S.A.= 41 (25,6)
%: Prozent, BR: Sockeltherapie, CSR: klinischer Studienbericht (engl. Clinical Study Report), ITT: Intention-To-Treat, MW: Mittelwert, ME: Median, SD: Standardabweichung, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, neg.: negativ, pos.: positiv Quelle: Finaler CSR C208 (23)						

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitsspezifische Charakteristika - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	HIV-Status pos./neg. (%)	Kavernen ≥ 2 cm in beiden Lungen (%) ≥ 2 cm in einer Lunge (%) keine Kavernen oder < 2cm (%)	Ausmaß der Resistenz von <i>M. tuberculosis</i> DS-TB (%), MDR-TB (%): c) MDR _{H&R} -TB (%) d) pre-XDR-TB (%) e) XDR-TB (%)	Vorherige Behandlung mit Erstlinien-TB Medikamenten nein (%) ja (%)
C208, ITT-Population					
TMC207/BR	79	8 pos. (10,1) 71 neg. (89,9)	≥ 2 cm in beiden Lungen 13 (16,5) ≥ 2 cm in einer Lunge 50 (63,3) keine Kavernen oder < 2cm 16 (20,3)	4 DS-TB (5,1) 75 MDR-TB (94,9): - 40 MDR _{H&R} -TB (50,6) - 16 pre-XDR-TB (20,3) - 3 XDR-TB (3,8)	7 nein (8,9) 72 ja (91,9)
Placebo/BR	81	16 pos. (19,8) 65 neg. (80,2)	≥ 2 cm in beiden Lungen 16 (19,8) ≥ 2 cm in einer Lunge 49 (60,5) keine Kavernen oder < 2cm 16 (19,8)	4 DS-TB (5,2) 73 MDR-TB (94,8): - 47 MDR _{H&R} -TB (61,0) - 12 pre-XDR-TB (15,6) - 4 XDR-TB (5,2)	11 nein (13,6) 70 ja (86,4)
Gesamt	160	24 pos. (15,0) 136 neg. (85,0)	≥ 2 cm in beiden Lungen 29 (18,1) ≥ 2 cm in einer Lunge 99 (61,9) keine Kavernen oder < 2cm 32 (20,0)	8 DS-TB (5,1) 148 MDR-TB (94,9): - 87 MDR _{H&R} -TB (55,8) - 28 pre-XDR-TB (17,9) - 7 XDR-TB (4,5)	18 nein (11,3) 142 ja (88,8)
%: Prozent, BR: Sockeltherapie, CSR: klinischer Studienbericht (engl. Clinical Study Report), HIV: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, MW: Mittelwert, ME: Median, SD: Standardabweichung, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, neg.: negativ, pos.: positiv Quelle: Finaler CSR 208 (23)					

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

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

Studiendesign

Die Studie C208 besteht aus zwei unabhängigen Teilstudien (Stage 1 und Stage 2). Die erste Teilstudie (Stage 1) untersucht die Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin in einem Zeitraum von acht Wochen bei Patienten mit einer MDR-TB. Dieser Behandlungszeitraum entspricht nicht dem Anwendungsgebiet von Bedaquilin, das eine Behandlung von MDR-TB-Patienten für 24 Wochen vorsieht. Daher wird im Folgenden nur die zweite Teilstudie (Stage 2) als C208 abgekürzt und beschrieben. Für die Beschreibung studienbezogener Ergebnisse wird Bedaquilin synonym auch als TMC207 bezeichnet.

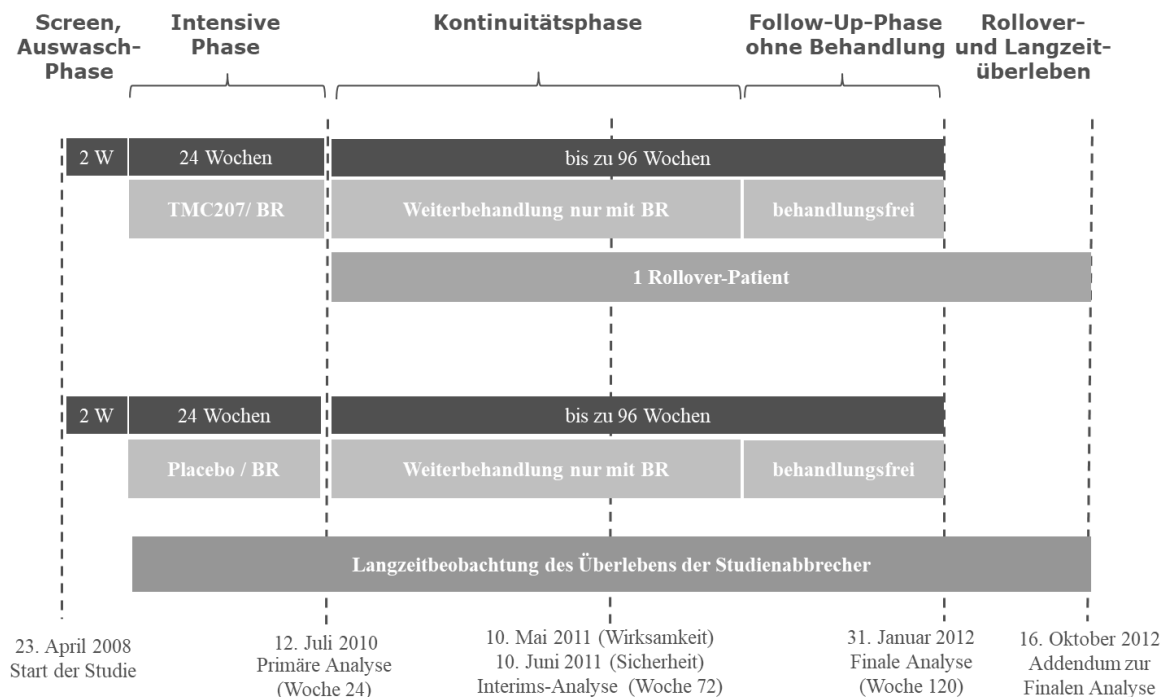


Abbildung 4-2: Grafische Übersicht zum Studiendesign der RCT C208

Die Studie C208 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie zur Untersuchung der antibakteriellen Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo, jeweils zusammen mit der Sockeltherapie. Der Behandlungszeitraum von Bedaquilin (zusammen mit der Sockeltherapie) beläuft sich auf 24 Wochen (intensive Phase) mit anschließender Fortsetzung der Sockeltherapie bis Woche 96 (Kontinuitätsphase) und einer behandlungsfreien Follow-Up-Phase bis Woche 120.

Die doppelblinde Phase der Studie bezieht sich auf die ersten 24 Wochen, in denen Bedaquilin gegenüber Placebo jeweils zusammen mit der Sockeltherapie verglichen wird. Für die Analyse

des Endpunktes Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24 wird der Hersteller entblindet., um die geplanten Analysen durchführen zu können. Die Verblindung der Prüfarzte und Patienten bleibt weiterhin bestehen, um eine ergebnisunabhängige Erfassung der unerwünschten Ereignisse im weiteren Verlauf der Studie zu gewährleisten. Lediglich Patienten, welche zu Woche 24 nicht auf die Therapie angesprochen haben, werden auf Anfrage des Prüfarztes und in Absprache mit dem Hersteller vereinzelt entblindet, um festzustellen, ob sie in den Rollover-Arm wechseln können. Insgesamt werden drei Patienten entblindet, davon zwei Patienten aus dem Placebo-Arm und ein Patient aus dem Bedaquilin-Arm. Einer der beiden Patienten, der zuvor im Placebo-Arm randomisiert war, geht in Woche 48 in den Rollover-Arm über.

Zusätzlich werden drei Patienten im Bedaquilin-Arm, die eine Unterbrechung der Sockeltherapie von mehr als zwei Wochen haben, und sechs Patienten im Placebo-Arm unbeabsichtigt gegenüber dem Prüfarzt entblindet. Allerdings erfolgt dies zu einem späten Zeitpunkt der Studie, als der Hersteller bereits ein Jahr entblindet ist und etwa ein Jahr nach dem die Therapiephase mit Bedaquilin beendet ist.

Die eingesetzte Sockeltherapie (engl. Background Regimen, BR) in der Studie C208 wird vor der Randomisierung in Abhängigkeit der Resistenzsituation festgelegt. Sofern verfügbar, wird diese über nationale TB-Programme bereitgestellt. Die bevorzugte Sockeltherapie soll gemäß Protokoll aus den fünf Wirkstoffen Kanamycin, Ofloxazin, Ethionamid, Pyrazinamid und Terizidon bestehen. Die Sockeltherapie kann angepasst werden, sofern im Laufe der Studie durchgeführte Resistenztests dies nahelegen, es zu Unverträglichkeiten kommt oder diese Arzneimittel nicht verfügbar sind. Sowohl im Kontroll- als auch Interventionsarm gelten die gleichen Bedingungen für einen Wechsel innerhalb der Sockeltherapie. Die Medikamentengabe erfolgt während der intensiven Phase und der Kontinuitätsphase unter direkter Beobachtung (engl. Directly Observed Treatment, DOT).

Als primärer Endpunkt wird die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24 untersucht. Als weitere patientenrelevante Endpunkte werden Gesamtüberleben, Heilung sowie Sicherheit und Verträglichkeit untersucht.

In der C208 wird nach Kavernen in der Lunge sowie Studienzentren stratifiziert. Das Ausmaß der Kavernen ist einer der wichtigsten Indikatoren für das Behandlungsergebnis einer Tuberkulose. Das Ausmaß der Kavernen wurde durch posterior-anteriore Projektion (von hinten nach vorne gerichtete Röntgenbilder) beim Screening bestimmt und folgendermaßen definiert:

1. Keine Kavernen vorhanden (oder $< 2\text{cm}$)
2. Mind. eine Kaverne $\geq 2\text{ cm}$ in nur einem Lungenflügel vorhanden
3. Mind. eine Kaverne $\geq 2\text{ cm}$ in beiden Lungenflügeln vorhanden

Die Stratifizierung nach Studienzentren ist aufgrund der unterschiedlichen geografischen

Verteilung von resistenten Erregerstämmen relevant (23).

Der erste Patient wird am 23. April 2008 in die Studie eingeschlossen, der letzte Patientenkontakt für die finale Analyse ist am 31. Januar 2012.

In der Studie C208 gibt es insgesamt drei Analysezeitpunkte, die in der Abbildung 4-2 aufgeführt sind. Für die Zulassung von Bedaquilin wurden die Ergebnisse der Analyse zu Woche 24, der Analyse zu Woche 72 und der finalen (bis zu Woche 120) mit Cut-Off-Datum 31. Januar 2012 eingereicht. Die finale Analyse (bis zu Woche 120) umfasst das zuletzt beobachtete Ergebnis eines Patienten, das der Patient nach seiner Baseline-Untersuchung hat, z.B. wenn er die Studie vor Woche 120 beendet hat und umfasst das Ergebnis eines Patienten maximal bis Woche 120, falls dieser die Studie noch nicht beendet hat.

Die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben (ein zusätzlich berichteter Todesfall im Placebo-Arm) und zum Rollover-Patienten werden im Addendum zum finalen CSR berichtet mit Cut-Off-Datum 16. Oktober 2012. Diese Daten waren zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht verfügbar, deshalb wurden im EPAR und der ersten Fachinformation noch 12 Todesfälle im Bedaquilin-Arm versus 2 Todesfälle im Placebo-Arm berichtet (24, 25). Erst in der folgenden Fachinformation wurden die berichteten Todesfälle aktualisiert (26). Im vorliegenden Dossier werden alle Endpunktanalysen basierend auf den drei Analysezeiträumen zu Woche 24, Woche 72 und der finalen Analyse (bis zu Woche 120) durchgeführt (siehe Abbildung 4-2). Die Bewertung des Zusatznutzens von Bedaquilin erfolgt auf Basis der finalen Analyse (bis zu Woche 120), da diese aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die reiferen und belastbarsten Daten enthält. Für die Analyse des Gesamtüberlebens werden Daten aus dem Addendum zur finalen Analyse (bis zu Woche 120) mit dem Cut-Off-Datum 16. Oktober 2012 herangezogen, weil dieser die Daten aus der Langzeitbeobachtung des Überlebens von Studienabbrechern enthält. Angaben zur Sicherheit und Wirksamkeit werden für diesen Zeitpunkt nicht erhoben.

Studienpopulation

Alle Studienteilnehmer sind erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer pulmonalen MDR-TB (mit bestätigter Resistenz gegenüber den beiden Antituberkulotika: Rifampicin und Isoniazid). Die Patienten dürfen keine Vorbehandlung mit Medikamenten erhalten haben, die gemäß WHO-Leitlinie zur Behandlung einer MDR-TB zum Einsatz kommen sollen (so genannte Medikamente der Nicht-Standardtherapie (27); früher auch als „Zweitrangmedikamente“ bezeichnet). Eine aktuelle oder zurückliegende Behandlung mit Medikamenten, die standardmäßig bei einer arzneimittelsensitiven TB eingesetzt werden (so genannte Medikamente der Standardtherapie; früher auch als „Erstrangmedikamente“ bezeichnet), ist hingegen erlaubt.

Patienten mit Alkoholproblemen oder krankheitsbedingten Beeinträchtigungen, die nach Beurteilung der Prüfarzte die Compliance oder die Teilnahme an der Studie hätten einschränken können, dürfen nicht an der Studie teilnehmen. Patienten mit einer HIV-Infektion mit weniger als 300 CD4+Zellen/ μ l oder einer antiretroviralen Therapie und/oder einer oralen oder intravenösen antifungalen medikamentösen Therapie innerhalb der letzten 90 Tage dürfen nicht

an der Studie teilnehmen. Weiterhin durften Patienten mit einer HIV-Infektion nicht an der Studie teilnehmen, die nach Einschätzung der Prüfarzte eine antiretrovirale Therapie innerhalb der 24-wöchigen intensiven Behandlungsphase hätten beginnen sollen. Eine detaillierte Aufstellung von Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Tabelle nicht erlaubter Begleitmedikationen findet sich im Anhang 4-E.

Die Patientencharakteristika in den beiden Armen sind vergleichbar (siehe Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14). Insgesamt werden 79 Patienten im Interventionsarm und 81 Patienten im Kontrollarm in die Studie eingeschlossen, diese entsprechen der Intention-To-Treat (ITT)-Population. Im Abschlussbericht (engl. Clinical Study Report, CSR) der RCT C208 werden die Wirksamkeitsanalysen auf dem modifizierten Intention-To-Treat- (mITT)-Kollektiv durchgeführt. Die mITT-Population schließt u.a. Patienten mit einer extensiv-resistenten TB (XDR-TB) aus, die dem Anwendungsgebiet von Bedaquilin entsprechen. Um alle Patienten aus der Studie, die Teil des Anwendungsgebietes von Bedaquilin sind, in den Analysen zu berücksichtigen und die Randomisierung aufrecht zu erhalten, wird im vorliegenden Modul 4 von der Vorgehensweise im CSR abgewichen und für alle Analysen die ITT-Population zu Grunde gelegt. Der Anteil der Patienten in der ITT-Population, die eine arzneimittelsensitive TB (engl. drug sensitive tuberculosis, DS-TB) haben und somit nicht dem Anwendungsgebiet von Bedaquilin entsprechen (vier Patienten im Bedaquilin-Arm und vier Patienten im Placebo-Arm), ist gering und übersteigt die vom IQWiG angegebene Schwelle von 20% nicht (11). Daher wird die Herangehensweise, das ITT-Kollektiv für alle Analysen heranzuziehen, als geeignet erachtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die RCT C208 umfasst eine ethnisch sehr heterogene Patientenpopulation mit Patienten aus Asien, Südafrika, Osteuropa und Südamerika. Trotz dieser Heterogenität kann diese Population dennoch prinzipiell auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da die überwiegende Mehrheit (rund 99%) der Patienten mit einer MDR-TB in Deutschland aus dem Ausland stammt bzw. einen entsprechenden heterogenen Migrationshintergrund hat (28). Ein Großteil dieser Patienten kommt aus den Neuen Unabhängigen Staaten (NUS) der ehemaligen Sowjetunion.

Um die in der Studie untersuchten Patientencharakteristika mit Patienten in Deutschland zu vergleichen, wird eine aktuelle Publikation des Forschungszentrums Borstel, eines der größten TB-Zentren Deutschlands und gleichzeitig das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien, das sich auf die Behandlung der MDR-TB spezialisiert hat, herangezogen (29). Diese Publikation beschreibt die deutsche Versorgungsrealität von 30 Patienten mit einer MDR-TB, die mit Bedaquilin behandelt werden.

Das Nationale Referenzzentrum in Borstel hat seit langem eine zentrale Rolle in der Tuberkulose-Diagnostik und -Forschung. Dies wird auch unterstrichen durch die Benennung als eines von vier "European Reference Laboratories for Mycobacteria" der WHO seit 1999 und als eines von 23 "Supranational Reference Laboratories for Susceptibility Testing" seit 1995 (30).

Die Publikation umfasst Patientencharakteristika aus einer Stichprobe von 30 Patienten, die in den Jahren von 2014 bis 2016 mit Bedaquilin behandelt wurden und zeigt, dass die Patienten vergleichbare Charakteristika wie in der RCT C208 aufweisen (29):

- Das mediane Alter der Patienten mit einer MDR-TB in Deutschland betrug 29,5 Jahre. Patienten in der RCT C208 hatten ein medianes Alter von 34 Jahren.
- 63,0% der Patienten in Deutschland waren männlich, während 60,5% der Patienten in der RCT C208 männlichen Geschlechts waren.
- Bei 82,0% der Patienten in Deutschland lagen Kavernen vor. In der RCT C208 wiesen 80,0% der Patienten Kavernen auf, die ≥ 2 cm waren.

Des Weiteren entspricht die RCT C208 mit den zum Einsatz kommenden standardisierten Methoden, der engmaschigen Kontrolle der Sicherheit der Patienten den Standards, wie sie auch für den deutschen Versorgungskontext gegeben sind, so dass insgesamt davon auszugehen ist, dass die Ergebnisse der RCT C208 auf Patienten in Deutschland übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
C208	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die RCT C208 ist eine doppelblinde, randomisierte, klinische Studie. Der Zeitraum der Verblindung bezieht sich auf die ersten 24 Wochen (intensive Phase), in der die Patienten entweder die Studienmedikation oder Placebo zusammen mit jeweils der Sockeltherapie

erhielten. Zu Woche 24 wurden der Hersteller sowie auf Anfrage der Prüfarzte die Non-Responder entblindet, ansonsten wird die Verblindung weitestgehend aufrechterhalten (siehe dazu Absatz 4.3.1.2.1).

Die Randomisierung erfolgt 1:1 stratifiziert nach den Faktoren: Zentren und Kavernen. mittels eines interaktiven Voice-Response-Systems (IVRS).

Die im Dossier und im Studienbericht dargestellten Daten und statistischen Auswertungen entsprechen den im Studienprotokoll und den SAP vorab definierten Parametern.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität – Gesamtüberleben	Heilung (WHO-Definition)	Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit
C208	ja	ja	ja	nein	ja

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des

relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Gesamtüberlebens in der RCT C208

Studie	Operationalisierung
C208	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Patienten, deren Lebendstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt ist, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt an dem sie leben, zensiert. Bei Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrechen und ihre Einwilligung zur Erhebung des Gesamtüberlebens geben, wird der Lebendstatus alle sechs Monate abgefragt. Studienabbrecher, welche die Einwilligung zur Nachverfolgung ablehnen, werden zum Zeitpunkt des Studienaustrittes zensiert.</p> <p>Die Gesamtrate der Todesfälle ist definiert als alle Todesfälle, die im Rahmen der Studie und der Langzeitbeobachtung des Überlebens bei den Studienabbrechern erfasst werden.</p> <p>Für die Analyse des Gesamtüberlebens wird die ITT-Population zu Grunde gelegt. Die Ergebnisse werden für die drei Analysezeitpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 24 • Woche 72 • Finale Analyse (bis zu Woche 120) einschließlich der Daten aus der Langzeitbeobachtung des Überlebens bei den Studienabbrechern

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C208	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Eintritt des Todes jedweder Ursache ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgt. Bei der Erhebung des Endpunktes „Gesamtüberleben“ wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte

Berichterstattung. Daher ist insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ auszugehen.

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

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR			
n/N (%) Patienten	Median (Monate)	n/N (%) Patienten	Median (Monate)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD (%) [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert
Woche 24 ¹							
1/79 (1,3)	NA	0/81(0)	NA	NA	NA	1,3 [-1,2, 3,7]; p=0,3142	NA
Woche 72							
5/79 (6,30)	NE	1/81 (1,2)	NE	3,49 [0,40; 30,75]; p= 0.4290	3,07 [0,50; 18,87]; p=0,2123	3,8 [-2,20; 9,70]; p=0,2148	5,15 [0,59; 44,96]; p=0,1384
Woche 120 ²							
10/79 (12,70)	NA (34,60; NE)	3/81 (3,70)	NA (38,64; NE)	2,94 [0,72; 11,98]; p=0,2191	2,61 [0,73; 9,28]; p=0,1258	6,70 [-1,7; 15,1]; p=0,1163	3,23 [0,85; 12,27]; p=0,0855
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte des OR und RR werden mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach pooled Center und Kavernen) berechnet. Das HR wird mit Hilfe der stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung, pooled Center und Kavernen als Kovariablen und dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall berechnet. Der p-Wert des HR wird mit dem Wald-Test berechnet.</p> <p>%, Prozent, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention-To-Treat, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, NE: Nicht erreicht, NV: Nicht vorhanden, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko,</p> <p>1: Die Analyse zu Woche 24 kann aufgrund der kleinen Fallzahl nicht mit der stratifizierten Analyse berechnet werden und erfolgt unstratifiziert.</p> <p>2: Enthält Daten aus der finalen Analyse (bis zu Woche 120) einschließlich der Daten aus der Langzeitbeobachtung des Überlebens bei den Studienabbrechern.</p> <p>Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.</p> <p>Quelle: Interim-CSR C208 (31), Fachinformation (2) , Finaler CSR C208 (23), Addendum zum finalen CSR C208 (32), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

In der RCT C208 beträgt die Rate der Todesfälle zum Zeitpunkt der finalen Analyse (bis zu Woche 120) 12,70% im Interventionsarm Bedaquilin/BR und 3,70% im Kontrollarm Placebo/BR. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 2,61 [0,73;9,28]; $p=0,1258$) siehe Tabelle 4-19. Das mediane Gesamtüberleben wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Gesamtüberleben in der finalen Analyse (bis zu Woche 120) ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 3,23 [0,85; 12,27]; $p=0,085$). Die zu diesem Ergebnis korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Abbildung 4-4.

In der ergänzenden Analyse zu Woche 24 tritt nur ein Todesfall auf, daher lassen sich kein Hazard Ratio und auch keine Kaplan-Meier Kurve für diesen Analysezeitraum berechnen. In der ergänzenden Analyse zu Woche 72 ist das Gesamtüberleben nicht signifikant: (HR [95 %-KI]: 5,15 [0,59; 44,96]; $p=0,1384$). Die zu diesem Ergebnis korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Abbildung 4-3.

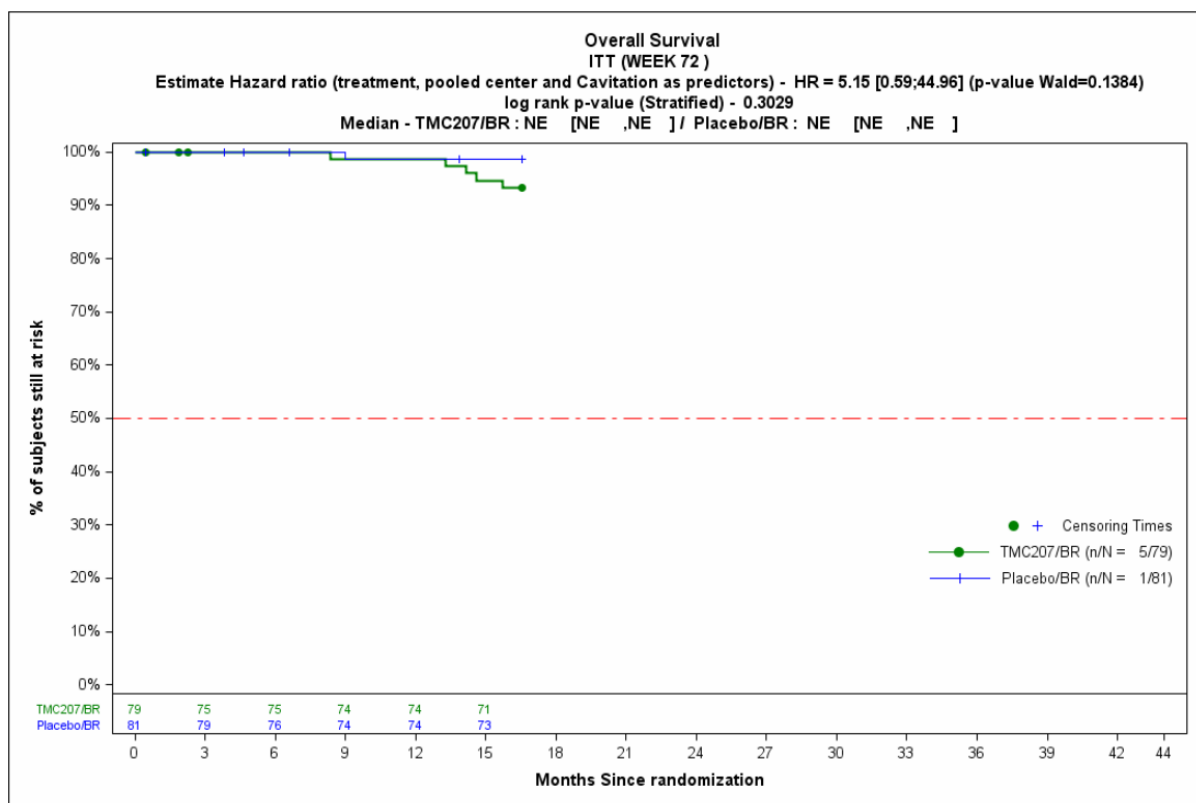


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben in der RCT C208 zu Woche 72

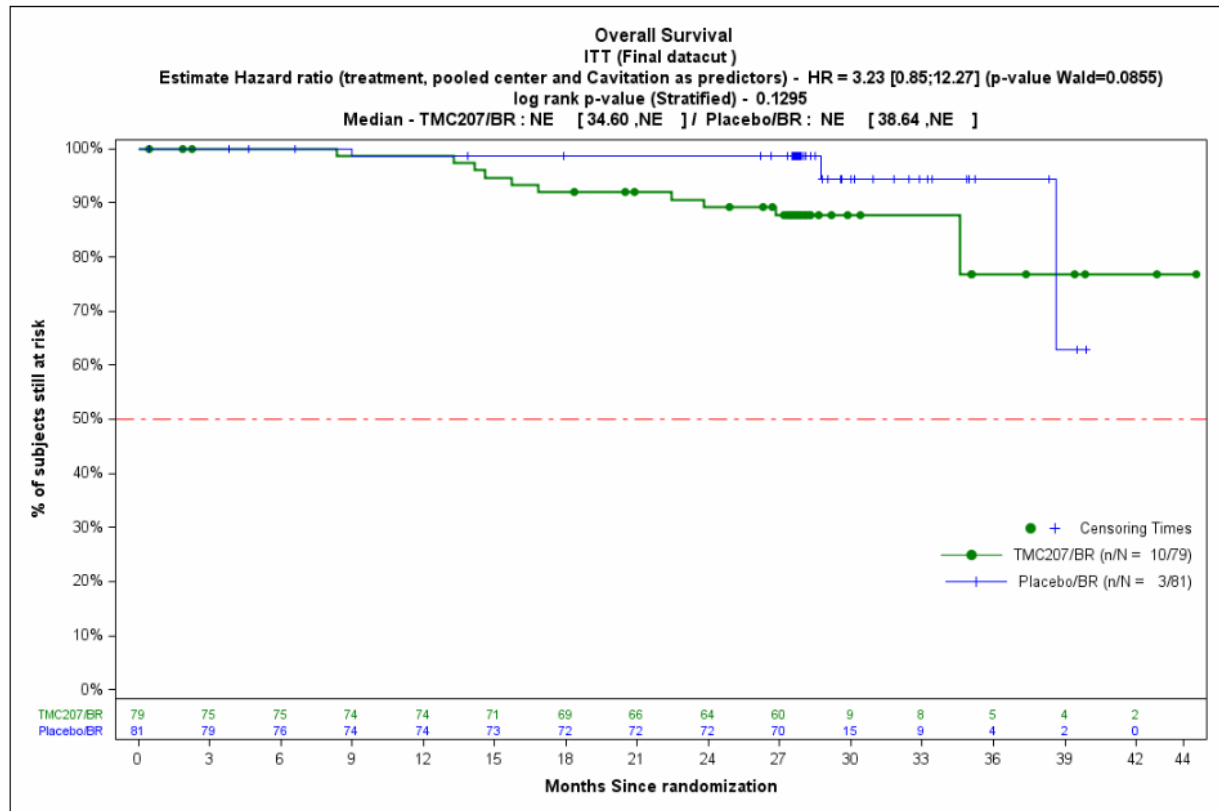


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der RCT C208 Finale Analyse (bis zu Woche 120)

Nachfolgend werden die in der RCT C208 aufgetretenen Todesfälle ausführlich beschrieben und in der Übersicht in Tabelle 4-20 zusammengefasst.

Todesfälle innerhalb der doppelblinden, randomisierten, 24-wöchigen intensiven Phase mit Bedaquilin/BR oder Placebo/BR

Ein Patient im Interventionsarm mit Bedaquilin/BR starb innerhalb der 24-wöchigen doppelblinden, randomisierten Studienphase (intensive Phase) aufgrund einer Alkoholvergiftung. Nach Auffassung des Prüfarztes gab es keinen Kausalzusammenhang mit Bedaquilin/BR. Der Patient war bei der letzten Analyse seines Auswurfs erregerefrei, d.h. der Patient hatte auf die Therapie mit Bedaquilin /BR angesprochen.

Todesfälle innerhalb der Kontinuitätsphase (bis zu 96-wöchige Fortführung der Sockeltherapie) ohne Bedaquilin oder Placebo

Drei Patienten starben in der 96-wöchigen Behandlungsphase, in der die Sockeltherapie fortgeführt wurde. Zwei der verstorbenen Patienten waren im Interventionsarm mit Bedaquilin /BR und einer im Kontrollarm mit Placebo/BR. Zwei Patienten hatten Therapieunterbrechungen über 14 Tage und ein Patient mehrere unter 14 Tage. Alle drei Patienten waren nicht erregerefrei in der letzten Analyse ihres Auswurfs, d.h. sie hatten nicht auf die Therapie angesprochen. Beide Patienten im Interventionsarm starben an ihrer

Grunderkrankung Tuberkulose. Der Patient im Kontrollarm starb an Hämoptoe. Ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation war nach Auffassung der Prüferärzte bei den Todesfällen im Interventionsarm nicht gegeben, für den Todesfall im Kontrollarm wurde hingegen ein möglicher Kausalzusammenhang mit der Sockeltherapie festgestellt.

Todesfälle innerhalb der behandlungsfreien Phase (Follow-Up-Phase) ohne Studienmedikation

Drei Patienten starben innerhalb der behandlungsfreien Phase (Follow-Up-Phase) im Interventionsarm Bedaquilin/BR. Alle drei Patienten waren bei der letzten Analyse erreggerfrei in ihrem Auswurf und hatten demzufolge auf die Therapie angesprochen. Alle Patienten hatten keine Therapieunterbrechungen. Ein Patient verstarb an apoplektischem Insult (Schlaganfall), ein anderer Patient an einem septischen Schock, ein weiterer Patient starb an Hepatitis und Leberzirrhose. Alle drei Todesfälle hatten nach Auffassung der Prüferärzte keinen kausalen Zusammenhang mit Bedaquilin/BR.

Todesfälle innerhalb der Langzeitbeobachtung des Überlebens der Studienabbrecher

Für die Gesamtbetrachtung der Todesfälle wurden neben den Patienten, die die Studie regulär beendeten, auch die Überlebensdaten der Studienabbrecher herangezogen, sofern diese ihr Einverständnis zur Nachverfolgung erteilt hatten.

Innerhalb der Langzeitbeobachtung des Überlebens der Studienabbrecher starben sechs Patienten, vier im Interventionsarm mit Bedaquilin/BR und zwei im Kontrollarm mit Placebo/BR. Bis auf einen Patienten im Kontrollarm waren alle Patienten nicht erreggerfrei bei der letzten verfügbaren Analyse ihres Auswurfs, d.h. sie hatten nicht auf die Therapie angesprochen. Fünf von sechs Patienten starben an den Auswirkungen ihrer Grunderkrankung Tuberkulose bzw. an Tuberkulose-verwandten Ereignissen. Der sechste Patient (im Interventionsarm mit Bedaquilin/BR) starb bei einem Kraftfahrzeugunfall. In allen Fällen gab es nach Auffassung der Prüferärzte keinen kausalen Zusammenhang mit Bedaquilin/BR oder Placebo/BR.

Zusammenfassung der Todesfälle

Insgesamt wurden während der Studie 13 Todesfälle berichtet, davon zehn Todesfälle im Interventionsarm mit Bedaquilin/BR und drei Todesfälle im Kontrollarm mit Placebo/BR. Ein weiterer Todesfall wurde nach Beendigung der Studie gemeldet, der nicht in die Analysen einging, weil er die Studie gemäß Protokoll beendet hatte (kein Studienabbrecher) und erst nach Beendigung der Studie verstarb. Dieser Patient war zuvor im Kontrollarm Placebo/BR randomisiert.

Zusammenfassung der Todesfälle im Interventionsarm Bedaquilin/BR

Die Hälfte (fünf der zehn) der Todesfälle im Interventionsarm mit Bedaquilin/BR hatten keine Erreggerfreiheit im Auswurf. Diese fünf Patienten starben an ihrer Grunderkrankung Tuberkulose. Ein Patient starb durch einen Kraftfahrzeugunfall und ein Patient an einer

Alkoholvergiftung. Drei weitere Patienten starben jeweils an einem Schlaganfall, septischen Schock und an einer Hepatitis/Leberzirrhose. Alle Todesfälle hatten nach Einschätzung der Prüferärzte keinen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.

Zusammenfassung der Todesfälle im Kontrollarm Placebo/BR

Die Mehrheit (zwei von drei) der Todesfälle im Kontrollarm mit Placebo/BR waren durch die Grunderkrankung Tuberkulose bedingt. Die Hämoptoe wurde von den Prüferärzten als möglicherweise im Kausalzusammenhang mit der Sockeltherapie stehend eingeschätzt, die restlichen Todesfälle wiesen nach Auffassung der Prüferärzte keinen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auf.

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

Tabelle 4-20: Weitere Informationen zu den Todesfällen in der RCT C208

Studienphase	Patienten-Schlüssel [#]	TMC207/BR oder Placebo/BR	Einnahmedauer TMC207/BR oder Placebo/BR (Tage)	Tod nach Ende der letzten Einnahme der Studienmedikation (Tage)	Therapiepausen oder fehlende Compliance*	Erregerfreiheit im Auswurf (Ansprecher)	Todesursache	Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation
Intensive Phase: 24-wöchige Behandlung mit TMC207/BR oder Placebo/BR	1	TMC207/BR	109	2	nein	ja	Alkoholvergiftung	nein
Kontinuitätsphase: 96-wöchige Behandlungsphase mit BR	2	TMC207/BR	168	344	ja	nein	TB	nein
	3	TMC207/BR	163	281	ja	nein	TB	nein
	4	Placebo/BR	168	105	nein ¹	nein	Hämoptoe	Möglicherweise mit BR
Follow-Up-Phase ohne Behandlung	5	TMC207/BR	168	556	nein	ja	Apoplektischer Insult* (Hirnschlag)	nein
	6	TMC207/BR	170	513	nein ²	ja	Septischer Schock	nein
	7	TMC207/BR	168	86	nein	ja	Hepatitis/Hepatische Zirrhose	nein

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

Studienphase	Patienten-Schlüssel#	TMC207/BR oder Placebo/BR	Einnahmedauer TMC207/BR oder Placebo/BR (Tage)	Tod nach Ende der letzten Einnahme der Studienmedikation (Tage)	Therapiepausen oder fehlende Compliance*	Erregerfreiheit im Auswurf (Ansprecher)	Todesursache	Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation
Studienabbrecher	8	TMC207/BR	29	787	ja	nein	TB-verwandte Erkrankung	nein
	9	TMC207/BR	168	262 [#]	ja	nein	TB-verwandte Erkrankung	nein
	10	TMC207/BR	142	902 [#]	nein ³	nein	Kraftfahrzeugunfall	nein
	11	TMC207/BR	90	314	nein	nein	TB-verwandte Erkrankung	nein
	12	Placebo/BR	165	710 [#]	ja	nein	TB-verwandte Erkrankung	nein
	13	Placebo/BR	128	1048 [#]	nein	ja	TB-verwandte Erkrankung	nein

*: Therapiepausen sind im Protokoll definiert als mindestens 14 Tage ohne Therapie. 1: Patient (4) hatte mehrere Therapieunterbrechungen unter 14 Tage. 2: Patient (6) hatte keine Therapiepausen, aber beendete die Therapie zu Woche 85. 3: Patient (10) hatte keine Therapiepausen, aber beendete die Studie frühzeitig aufgrund UE. Ein Todesfall im Placebo/BR-Arm wurde nach Beendigung der Studie gemeldet. Er ging nicht in die Analysen ein, weil er die Studie gemäß Protokoll beendet hatte (kein Studienabbrecher) und erst nach Beendigung der Studie verstarb. Der Patient verstarb an Pneumothorax/Empyem. Nach Einschätzung der Prüfarzte gab es keinen kausalen Zusammenhang mit Placebo/BR. Der Patient wird hier aus Gründen der Vollständigkeit berichtet.

#: Der hier verwendete Patientenschlüssel verweist im Volltext auf die vollständigen Patientennummern(34), # gezeichnete Werte wurden im Addendum zum CSR aktualisiert; alle Informationen zu Patient 13 sind dem Addendum entnommen, die Anzahl der 13 Todesfälle entspricht den Angaben der Fachinformation (2)

Quelle: Finaler CSR C208 (23), C208 Patientenschlüssel (34)

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

Eine Meta-Analyse ist nicht durchführbar, weil nur eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

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

4.3.1.3.1.2 Heilung – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Heilung in der RCT C208

Studie	Operationalisierung
C208	<p>Die Heilung wird für die Studie C208 gemäß der Definition der WHO für Heilung aus dem Jahr 2008 operationalisiert und für die finale Analyse (bis zu Woche 120) basierend auf der ITT-Population ausgewertet. Eine weitere Analyse für den Endpunkt Heilung wird durchgeführt, wobei die aktuellere WHO-Definition für Heilung aus dem Jahr 2013 für die Operationalisierung zugrunde gelegt wird. Auch hier wird eine Auswertung für die ITT-Population basierend der finalen Analyse (bis zu Woche 120) vorgenommen.</p> <p>In der Studie C208 wird der Endpunkt Heilung nach der WHO Definition aus dem Jahr 2008 wie folgt operationalisiert:</p> <p>Als geheilt gelten Studienteilnehmer, die ihre Behandlung gemäß Behandlungsplan abgeschlossen haben und durchgängig (d.h. in mindestens fünf Auswurfproben, erhoben in einem Abstand von mindestens 25 Tagen innerhalb der letzten 12 Monate ihrer Behandlung) den kulturellen Nachweis der Erregerfreiheit in Auswurfproben zeigten. Eine einmalige Probe mit Erregern im Auswurf war erlaubt, sofern in drei aufeinanderfolgenden Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen analysiert wurden, wieder Erregerfreiheit gezeigt werden konnte.</p> <p>Die Heilung nach der WHO Definition aus dem Jahr 2013 wird wie folgt operationalisiert:</p> <p>Als geheilt gelten Studienteilnehmer, die ihre Behandlung gemäß nationalen Behandlungsrichtlinien abgeschlossen haben und in allen aufeinander folgenden Auswurfproben (erhoben in einem Abstand von mindestens 25 Tagen) nach der intensiven Phase ihrer Behandlung Erregerfreiheit bis zur letzten Analyse in ihrem Auswurf zeigten.</p> <p>Der Nachweis der Erregerfreiheit im Auswurf erfolgt mittels standardisierter Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur (engl. Mycobacteria Growth Indicator Tube, MGIT) mit dem Analysegerät Bactec MGIT960.</p>

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Heilung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C208	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Erhebung des Endpunktes „Heilung“ wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Bei dem Endpunkt Heilung ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Analysen auf Bakterienkulturen beruhen, die automatisiert, standardisiert und unabhängig vom Endpunkterheber und Berichterstatter erhoben werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Heilung als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Heilung aus der RCT C208 finale Analyse (bis zu Woche 120) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Heilung	TMC207/BR	Placebo/BR	TMC207/BR vs. Placebo/BR		
			OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD (%) [95%-KI]; p-Wert
WHO 2008	45/79 (57,0)	27/81 (33,3)	2,69 [1,35; 5,35]; 0,0085	1,67 [1,17; 2,38]; 0,0055	23,1 [7,7; 38]; 0,0032
WHO 2013	35/79 (44,3)	14/81 (17,3)	4,70 [2,07; 10,66]; 0,0002	2,56 [1,50; 4,38]; ** 0,0006	27,0 [13; 41]; ** 0,0001

Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte des OR und RR werden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach pooled Center und Kavernen) berechnet.

%: Prozent, BR: Sockeltherapie (engl. backbone regime), ITT: Intention-To-Treat, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

Es handelt sich um eine stratifizierte Analyse nach pooled Center und Kavernen ** Unstratifizierte Analyse aufgrund von Konvergenzproblemen

Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.

Quelle: Finaler CSR C208 (23), Addendum zum finalen CSR C208 (32), Janssen Zusatzanalysen (33)

Der Anteil an Patienten mit Heilung gemäß der WHO-Definition von 2008 liegt in der RCT C208 in der finalen Analyse (bis zu Woche 120) im Interventionsarm mit Bedaquilin/BR bei 57% versus 33,3% im Kontrollarm mit Placebo/BR (RR [95 %-KI]: 1,67 [1,17; 2,38]; $p=0,0055$). Damit besteht für Patienten unter Bedaquilin/BR eine um 67% erhöhte, statistisch signifikante Wahrscheinlichkeit für eine Heilung verglichen mit dem Kontrollarm unter Placebo/BR, siehe Tabelle 4-23.

Die zusätzliche Analyse der Heilung, bei welcher die aktuellere WHO-Definition aus dem Jahr 2013 als Operationalisierung zugrunde gelegt wird, bekräftigt diese Ergebnisse: hier liegen die Heilungsraten bei 44,3% im Bedaquilin/BR-Arm vs. 17,3% im Placebo/BR-Arm in der finalen Analyse (bis zu Woche 120). Das Ergebnis ist statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,56 [1,50; 4,38]; $p=0,0006$), siehe Tabelle 4-23.

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

Eine Meta-Analyse ist nicht durchführbar, weil nur eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf in der RCT C208

Studie	Operationalisierung
C208	<p>Die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (engl. Time to Sputum Culture Conversion) zu Woche 24 ist der primäre Endpunkt der Studie C208. Erregerfreiheit im Auswurf bedeutet, dass Patienten, die zu Beginn der Studie einen Nachweis von <i>Mycobacterium tuberculosis</i> im Auswurf haben, im Laufe der Studie erregerfrei für <i>Mycobacterium tuberculosis</i> werden. Die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf ist definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation (Bedaquilin oder Placebo zusammen mit der Sockeltherapie) bis zum Datum der ersten von zwei aufeinanderfolgenden negativen mikrobiologischen Kulturen aus dem Auswurf (Erregerfreiheit), die im Abstand von mindestens 25 Tagen entnommen werden.</p> <p>Patienten, die während der Studie oder zur zuletzt beobachteten Visite des untersuchten Analysezeitraums keine Erregerfreiheit im Auswurf (die erste von zwei aufeinanderfolgenden Proben) zeigen, werden an der oberen Grenze des untersuchten Zeitfensters zensiert.</p> <p>Patienten, welche die Studie frühzeitig vor Ende des Analysezeitraums beenden, werden als „keine Erregerfreiheit im Auswurf“ (Primary Missing = Failure-Analyse) eingestuft und ihre Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf wird zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Auswurfs zensiert, unabhängig davon, ob der Patient „Erregerfrei im Auswurf“ bei vorzeitigem Studienende hat oder nicht.</p> <p>Bei Patienten mit nachgewiesener „Erregerfreiheit im Auswurf“, die zu einem späteren Zeitpunkt erneut Erreger im Auswurf zeigen, wird das frühere Ergebnis verworfen und sie werden als „keine Erregerfreiheit im Auswurf“ eingestuft und die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf wird zensiert, sofern sie weiterhin keine Erregerfreiheit im Auswurf zeigen.</p> <p>Der Nachweis der Erregerfreiheit im Auswurf erfolgt mittels standardisierter Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur (engl. Mycobacteria Growth Indicator Tube, MGIT) mit dem Analysegerät Bactec MGIT960.</p> <p>Für die Analyse der Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf wird die ITT-Population zu Grunde gelegt. Die Ergebnisse werden für die drei Analysezeitpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 24 • Woche 72 • Finale Analyse (bis zu Woche 120)

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Erregerfreiheit in der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C208	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Erhebung des Endpunktes Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Bei diesem Endpunkt ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Analysen auf Bakterienkulturen beruhen, die automatisiert, standardisiert und unabhängig vom Endpunkterheber und Berichterstatter erhoben werden. Die Voraussetzung, dass eine weitere Untersuchung das Ergebnis Erregerfreiheit im Auswurf bestätigen musste, führt zu einem niedrigen Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR
n/N (%) Patienten	Median in Tagen (Min; Max)	n/N (%) Patienten	Median in Tagen (Min; Max)	HR [95%-KI]; p-Wert Differenz der Mediane in Tagen
Analyse zu Woche 24				
59/79 (74,7)	72 (56; 87)	46/81 (56,8)	125 (98; 168)	2,55 [1,68;3,87]; <0,0001 53
Analyse zu Woche 72				
54/79 (68,4)	86 (70; 98)	45/81 (55,6)	168 (125; 341)	1,80 [1,19;2,72]; 0,0052 82
Analyse Finale Analyse (bis zu Woche 120)				
48/79 (60,8)	86 (70; 112)	37/81 (45,7)	345 (140; NE)	2,01 [1,29;3,14]; 0,0020 259
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. Das HR wird mit Hilfe der stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung, pooled Center und Kavernen als Kovariablen und dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall berechnet. Der p-Wert des HR wird mit dem Wald-Test berechnet.</p> <p>%, Prozent, BR: Sockeltherapie (engl. backbone regime), HR: Hazard Ratio, ITT: Intention-To-Treat, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe,</p> <p>Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.</p> <p>Quelle: Interim-CSR C208 (31), Finaler CSR C208 (23), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>				

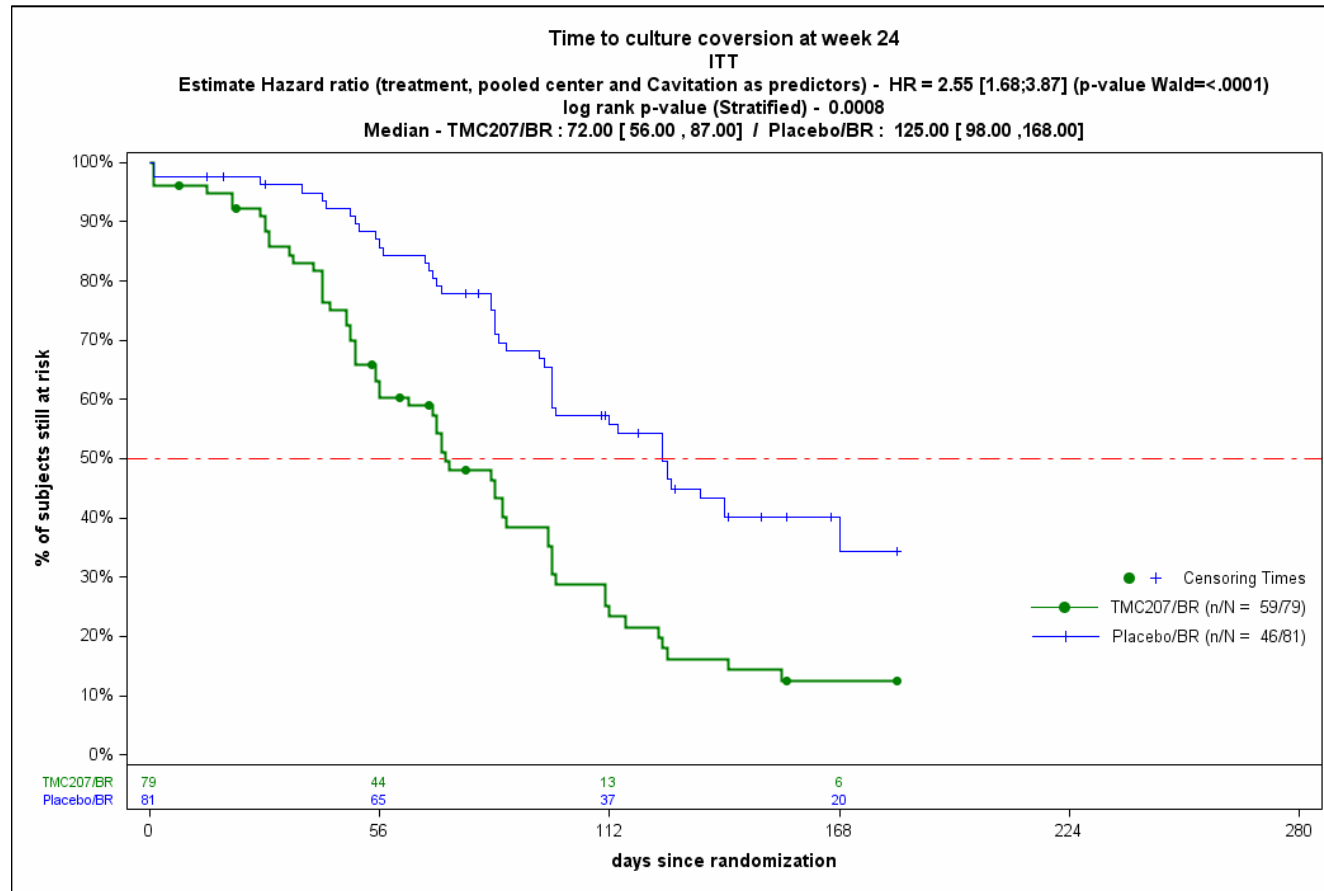


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ zu Woche 24 in der RCT C208 (Primary-Missing = Failure Analysemethode), ITT-Population

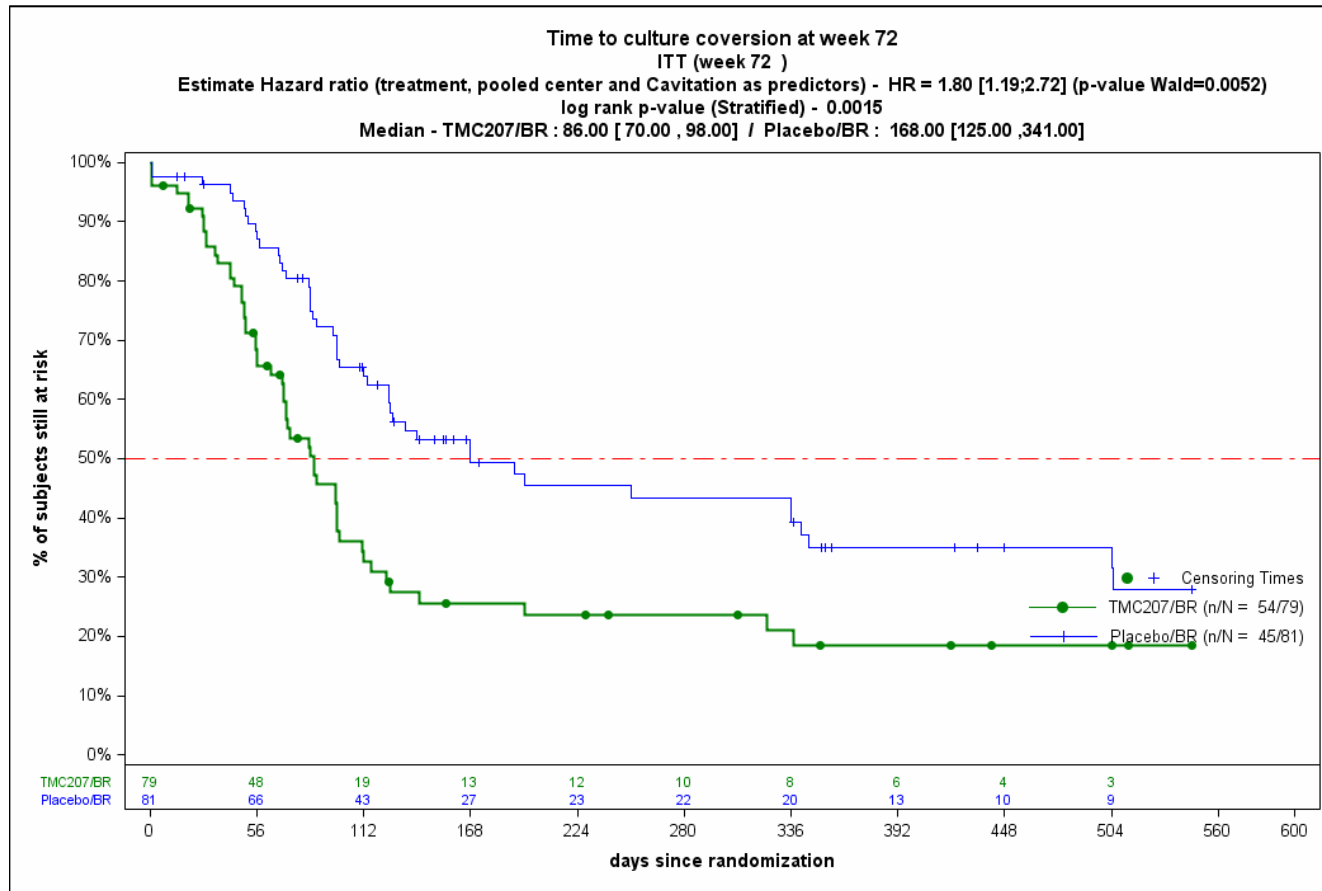


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ zu Woche 72 in der RCT C208 (Primary-Missing = Failure Analysemethode), ITT-Population

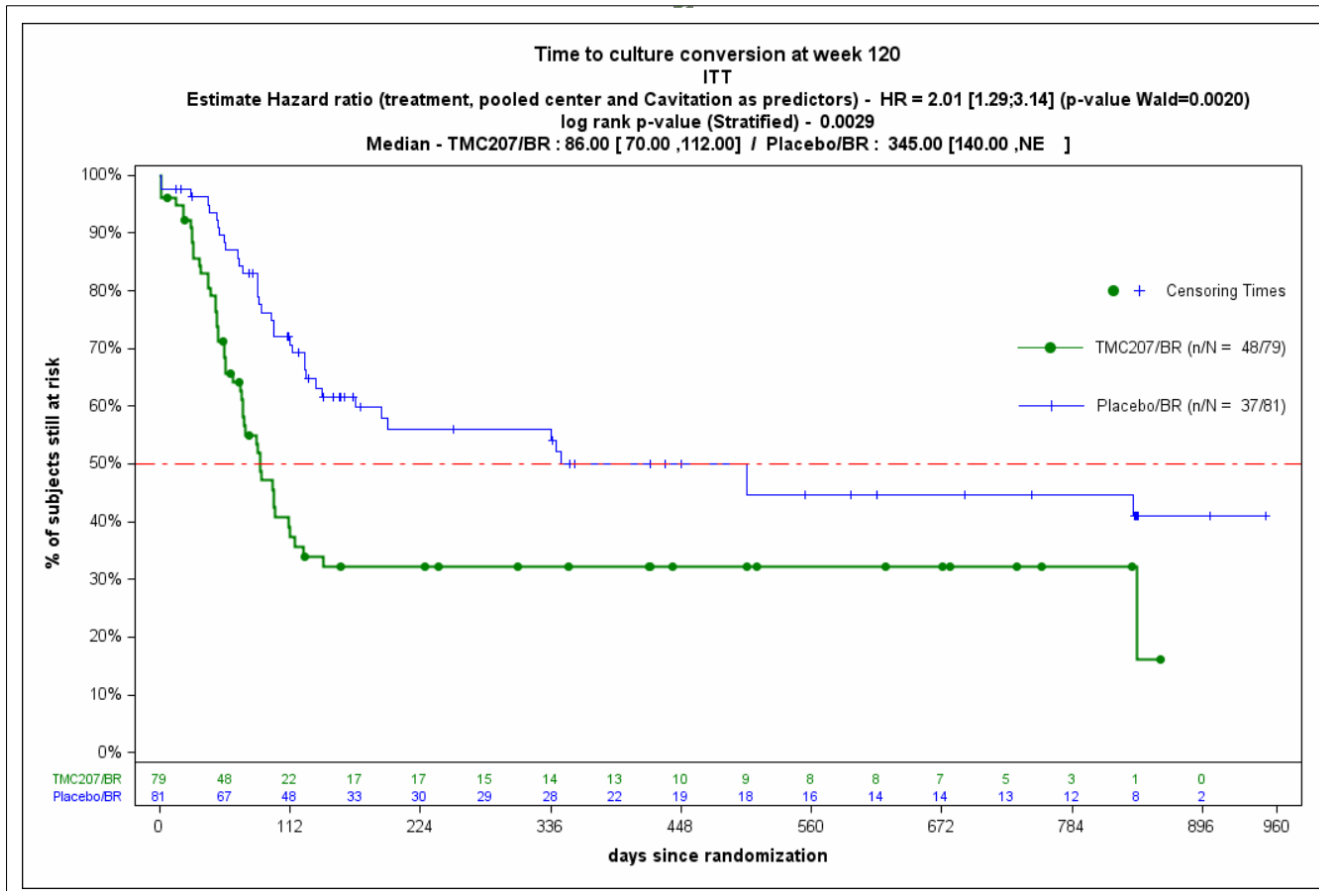


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ Finale Analyse (bis zu Woche 120) in der RCT C208 (Primary-Missing = Failure Analyseverfahren), ITT-Population

In der RCT C208 zeigt die Analyse des primären Endpunktes Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf basierend auf der Auswertung zu Woche 24 im Interventionsarm Bedaquilin/BR im Median 72 Tage im Vergleich zu 125 Tagen im Kontrollarm Placebo/BR. Das Ergebnis ist statistisch signifikant zu Gunsten von Bedaquilin/BR (HR [95%KI]: 2,55 [1,68;3,87]; $p < 0,0001$). Die zu diesem Ergebnis korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Abbildung 4-5.

Die Auswertung der Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf basierend auf der Analyse zu Woche 72 ergibt im Interventionsarm Bedaquilin/BR im Median 86 Tage im Vergleich zu 168 Tagen im Kontrollarm Placebo/BR. Das Ergebnis ist statistisch signifikant (HR [95%KI]: 1,80 [1,19; 2,72]; $p = 0,0052$). Die zu diesem Ergebnis korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Abbildung 4-6.

In der finalen Analyse (bis zu Woche 120) beträgt die Auswertung der Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf im Interventionsarm Bedaquilin/BR im Median 86 Tage im Vergleich zu 345 Tagen im Kontrollarm Placebo/BR. Das Ergebnis ist ebenfalls statistisch signifikant (HR [95%KI]: 2,01 [1,29; 3,14]; $p = 0,0020$). Die zu diesem Ergebnis korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Abbildung 4-7.

Die mediane Zeit bis zur Erregerfreiheit im Interventionsarm Bedaquilin/BR unterscheidet sich zwischen den Analysezeitpunkten nicht mehr wesentlich (72 Tage zu Woche 24 und 86 Tage in der finalen Analyse (bis zu Woche 120)), während sie im Vergleichsarm mit jedem Analysezeitpunkt länger wird (125 Tage zu Woche 24 und 345 Tage in der finalen Analyse (bis zu Woche 120)).

Insgesamt wird unter Bedaquilin eine signifikant schnellere und andauernde Erregerfreiheit im Auswurf erzielt. Die Patienten sind somit deutlich kürzer ansteckend als im Vergleich zum Kontrollarm.

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

Eine Meta-Analyse ist nicht durchführbar, weil nur eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit in der RCT C208

Studie	Operationalisierung
C208	<p>Unerwünschte Ereignisse werden definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d.h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen (inklusive abnormaler Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit, die während des Verlaufs der Studie auftraten, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stehen.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (engl. <i>Treatment Emergent Adverse Events</i>, TEAE,) dargestellt.</p> <p>Dabei handelt es sich um UE, die von dem Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation TMC207/BR oder Placebo/BR bis 30 Tage nach der letzten Einnahme der BR bzw. bis sieben Tage nach Abbruch der Studie erfasst worden sind.</p> <p>Alle UE in der Studie C208 wurden entsprechend den internationalen Standards über eine Kodierung gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA Version 20.0) berichtet. Die Einstufung in Schweregrade durch die Prüfarzte erfolgte gemäß DMID¹.</p> <p>Die Darstellung der UE erfolgt als Übersicht für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • Schwere UE (Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch von TMC207/BR oder Placebo/BR) <p>Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (engl. Preferred Term, PT) gemäß MedDRA. Die aufgetretenen SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 20.0 übersetzt. Entsprechend des CSR wird für die Darstellung der jeglichen UE ein Schwellenwert von $\geq 5\%$ verwendet. Alle anderen Kategorien werden mit einem Schwellenwert von $\geq 2\%$ berichtet.</p> <p>Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von speziellem Interesse (UESI) als standardisierte MedDRA Abfragen (engl. Standardised MedDRA Queries, SMQ):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Akute Pankreatitis ○ Rhabdomyolyse / Myopathie ○ Schwere Ereignisse der Haut ○ Torsades de Pointes / QT Verlängerung² ○ Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber <p>Die Darstellung erfolgt jeweils für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwere UE (Grad ≥ 3) • UE, die zum Therapieabbruch von TMC207 oder Placebo führten <p>Für die Analyse der UE wurde die ITT-Population zu Grunde gelegt. Die Ergebnisse werden für die drei Analysezeitpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 24 • Woche 72 • Finale Analyse (bis zu Woche 120)
<p>BR: Sockeltherapie (engl. Backbone Regime), CSR: Klinischer Studienbericht (engl. Clinical Study Report) DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases, ITT: Intention-To-Treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, UE: Unerwünschte Ereignisse, UESI: Unerwünschte Ereignisse von</p>	

speziellem Interesse, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, SOC: Systemorganklasse (engl. System Organ Class) SMQ: (engl. standardized MedDRA Queries)

¹Die Einstufung in Schweregrade erfolgte gemäß der DMID (Division of Microbiology and Infectious Diseases) Adult Toxicity Table November 2007

²Die SMQ umfassen die symptomatischen QT-Verlängerungen. Eine Übersicht über alle EKG-Ergebnisse und QT-Verlängerungen finden sich im finalen CSR.

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C208						
Jegliche UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere UE (Grad ≥ 3)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE, die zum Therapieabbruch führen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Erhebung des Endpunktes Sicherheit und Verträglichkeit wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. In der intensiven Phase der Studie, in der Bedaquilin als Bestandteil des Therapieregimes im Bedaquilin/BR-Arm gegeben wird, ist die Studie doppelblind (bis zum Analysezeitpunkt Woche 24). Danach werden nur vereinzelte Fälle entblindet, um Patienten, die keine Erregerfreiheit im Auswurf zeigen, die Möglichkeit zu geben, in den Rollover-Arm eingeschlossen zu werden (siehe dazu auch Abschnitt 4.3.1.2.1). Aufgrund der Verblindung der intensiven Phase der Studie, die nur in vereinzelten Fällen während der Kontinuitätsphase der Studie aufgehoben wurde, ist davon auszugehen, dass das Verzerrungspotenzial für Sicherheit und Verträglichkeit mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu bewerten ist.

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

Es werden zunächst die Ergebnisse für die Gesamtheit der unerwünschten Ereignisse für die Analysezeitpunkte Woche 24, Woche 72 und finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt. Nachfolgend werden die unerwünschten Ereignisse nach primärer SOC und den jeweiligen PT aufgeschlüsselt gezeigt.

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs, Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Jegliche UE							
Gesamtrate zu Woche 24	79	77 (97,5)	81	77 (95,1)	2,00 [0,36; 11,24]; p=0,4314	1,03 [0,96; 1,09]; p=0,6816	2,40 [-3,40; 8,30]; p=0,4203
Gesamtrate zu Woche 72	79	78 (98,7)	81	79 (97,5)	1,98 [0,17; 22,22]; p=0,5817	1,01 [0,97; 1,06]; p=1,0000	1,20 [-3,00; 5,40]; p=0,5729
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	78 (98,7)	81	79 (97,5)	1,98 [0,17; 22,22]; p=0,5817	1,01 [0,97; 1,06]; p=1,0000	1,20 [-3,00; 5,40]; p=0,5729
Schwere UE (Grad ≥3)							
Gesamtrate zu Woche 24	79	22 (27,8)	81	19 (23,5)	1,26 [0,62; 2,56]; p= 0,5251	1,19 [0,7; 2,02]; p=0,5887	4,4 [-9,1; 17,9]; p=0,5245
Gesamtrate zu Woche 72	79	34 (43,0)	81	29 (35,8)	1,36 [0,72; 2,56]; p=0,3495	1,20 [0,82; 1,77]; p=0,4188	7,2 [-7,90; 22,30]; p=0,3479
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	34 (43,0)	81	29 (35,8)	1,36 [0,72; 2,56]; p=0,3495	1,20 [0,82; 1,77]; p=0,4188	7,2 [-7,90; 22,30]; p=0,3479
Schwerwiegende UE							
Gesamtrate zu Woche 24	79	6 (7,6)	81	1 (1,2)	6,58 [0,77; 55,92]; p=0,0846	6,15 [0,76; 49,95]; p=0,0620	6,4 [0,0; 12,7]; p=0,0485
Gesamtrate zu Woche 72	79	19* (24,1)	81	15 (18,5)	1,39 [0,65; 2,96];	1,30 [0,71; 2,37];	5,5 [-7,1; 18,2];

					p=0,9395	p=0,4425	p=0,3919
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	18 (22,8)	81	15 (18,5)	1,30 [0,60; 2,8]; p=0,5055	1,23 [0,67; 2,27]; p=0,5607	4,3 [-8,30; 16,80]; p=0,5047
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR oder Placebo/BR führen							
Gesamtrate zu Woche 24	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,81 [0,21; 3,14]; p=0,7611	0,82 [0,23; 2,94]; p=1,0000	-1,1 [-8,2; 6,0]; p=0,7604
Gesamtrate zu Woche 72	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,81 [0,21; 3,14]; p=0,7611	0,82 [0,23; 2,94]; p=1,0000	-1,1 [-8,2; 6,0]; p=0,7604
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,81 [0,21; 3,14]; p=0,7611	0,82 [0,23; 2,94]; p=1,0000	-1,1 [-8,2; 6,0]; p=0,7604
<p>*: Es gibt eine Diskrepanz von einem Patienten in der Analyse zu Woche 72, der dort als SUE eingestuft wurde, in der Analyse zu 120 lediglich als UE klassifiziert wurde.</p> <p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population der Studie C208, OR, RR, RD, sowie die zugehörigen p-Werte und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen wurde die unstratifizierte Analyse verwendet.</p> <p>%: Prozent; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio; RD: Absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Interim-CSR C208 (31) , Finaler CSR C208 (23), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

Jegliche unerwünschten Ereignisse werden von fast allen Studienteilnehmern sowohl im Interventionsarm mit Bedaquilin/BR als auch im Kontrollarm mit Placebo/BR zu Woche 24 berichtet. Es zeigt sich statistisch kein signifikanter Unterschied in den beiden Studienarmen. Dieses Ergebnis bleibt für die beiden weiteren Analysezeitpunkte Woche 72 und Woche 120 bestehen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) treten nicht signifikant häufiger in einem der beiden Studienarme zum Analysezeitpunkt Woche 24 auf. Dieses Ergebnis bleibt für die beiden weiteren Analysezeitpunkte Woche 72 und Woche 120 bestehen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten nicht signifikant häufiger in einem der beiden Studienarme zum Analysezeitpunkt Woche 24 auf. Dieses Ergebnis bleibt für die beiden weiteren Analysezeitpunkte Woche 72 und Woche 120 bestehen.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin/BR oder Placebo/BR führen, treten nicht signifikant häufiger in einem der beiden Studienarme zum Analysezeitpunkt Woche 24 auf. Dieses Ergebnis bleibt für die beiden weiteren Analysezeitpunkte Woche 72 und Woche 120 bestehen.

Unerwünschte Ereignisse - Detaildarstellung der primären SOC und zugehörigen PT

Im Folgenden werden die aufgetretenen *Unerwünschten Ereignisse* nach primärer SOC und zugehörigen PT gemäß MedDRA dargestellt. Hierbei erfolgt die Darstellung zu den *Jeglichen UE* unter Verwendung des Schwellenwertes von $\geq 5\%$ für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Verträglichkeit - Jegliche Unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse zu Woche 24

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamte SOC	79	50 (63,3)	81	50 (61,7)	1,07 [0,56; 2,03]; p=0,8383	1,03 [0,81; 1,30]; p=0,8713	1,60 [-13,40; 16,60]; p=0,8382
Übelkeit	79	30 (38,0)	81	26 (32,1)	1,29 [0,68; 2,48]; p=0,4363	1,18 [0,77; 1,81]; p=0,5080	5,90 [-8,90; 20,60]; p=0,4353
Erbrechen	79	20 (25,3)	81	21 (25,9)	0,97 [0,48; 1,97]; p=0,9297	0,98 [0,58; 1,66]; p=1,0000	-0,60 [-14,10; 12,90]; p=0,9296
Schmerzen Oberbauch	79	9 (11,4)	81	8 (9,9)	1,17 [0,43; 3,21]; p=0,7559	1,15 [0,47; 2,84]; p=0,8021	1,50 [-8,00; 11,10]; p=0,7558
Gastritis	79	7 (8,9)	81	13 (16,0)	0,51 [0,19; 1,35]; p=0,1748	0,55 [0,23; 1,31]; p=0,2323	-7,20 [-17,30; 3,00]; p=0,1654
Diarrhoe	79	3 (3,8)	81	11 (13,6)	0,25 [0,07; 0,94]; p=0,0398	0,28 [0,08; 0,96]; p=0,0471	-9,80 [-18,40; - 1,20]; p=0,0252
Dyspepsie	79	2 (2,5)	81	8 (9,9)	0,24 [0,05; 1,15]; p=0,0745	0,26 [0,06; 1,17]; p=0,0986	-7,30 [-14,70; 0,00]; p=0,0506
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
Gesamte SOC	79	34 (43,0)	81	30 (37,0)	1,28 [0,68; 2,42]; p=0,4389	1,16 [0,79; 1,70]; p=0,5189	6,00 [-9,20; 21,20]; p=0,4378
Arthralgie	79	25 (31,6)	81	17 (21,0)	1,74 [0,85; 3,56]; p=0,1277	1,51 [0,89; 2,57]; p=0,1516	10,70 [-2,90; 24,20]; p=0,1234

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

Rückenschmerzen	79	6 (7,6)	81	5 (6,2)	1,25 [0,36; 4,27]; p=0,7227	1,23 [0,39; 3,87]; p=0,7641	1,40 [-6,40; 9,30]; p=0,7225
Myalgie	79	5 (6,3)	81	6 (7,4)	0,84 [0,25; 2,89]; p=0,7877	0,85 [0,27; 2,69]; p=1,0000	-1,10 [-8,90; 6,80]; p=0,7873
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	79	4 (5,1)	81	1 (1,2)	4,27 [0,47; 39,04]; p=0,1990	4,10 [0,47; 35,89]; p=0,2071	3,80 [-1,60; 9,20]; p=0,1646
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamte SOC	79	32 (40,5)	81	21 (25,9)	1,95 [0,99; 3,80]; p=0,0516	1,56 [0,99; 2,46]; p=0,0646	14,60 [0,10; 29,00]; p=0,0477
Kopfschmerz	79	21 (26,6)	81	10 (12,3)	2,57 [1,12; 5,89]; p=0,0256	2,15 [1,08; 4,28]; p=0,0279	14,20 [2,10; 26,30]; p=0,0210
Schwindelgefühl	79	10 (12,7)	81	10 (12,3)	1,03 [0,40; 2,63]; p=0,9523	1,03 [0,45; 2,33]; p=1,0000	0,30 [-9,90; 10,60]; p=0,9523
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamte SOC	79	29 (36,7)	81	31 (38,3)	0,94 [0,49; 1,77]; p=0,8383	0,96 [0,64; 1,43]; p=0,8713	-1,60 [-16,60; 13,40]; p=0,8382
Hyperurikämie	79	19 (24,1)	81	26 (32,1)	0,67 [0,33; 1,34]; p=0,2589	0,75 [0,45; 1,24]; p=0,2937	-8,00 [-21,90; 5,80]; p=0,2552
Anorexie	79	7 (8,9)	81	3 (3,7)	2,53 [0,63; 10,15]; p=0,1910	2,39 [0,64; 8,92]; p=0,2074	5,20 [-2,30; 12,70]; p=0,1775
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Gesamte SOC	79	24 (30,4)	81	26 (32,1)	0,92 [0,47; 1,80]; p=0,8146	0,95 [0,60; 1,50]; p=0,8654	-1,70 [-16,10; 12,60]; p=0,8145
Einseitige Taubheit	79	10 (12,7)	81	6 (7,4)	1,81 [0,63; 5,25]; p=0,2735	1,71 [0,65; 4,48]; p=0,3022	5,30 [-4,00; 14,50]; p=0,2679
Taubheit bilateral	79	4 (5,1)	81	6 (7,4)	0,67 [0,18; 2,46]; p=0,5426	0,68 [0,20; 2,33]; p=0,7461	-2,30 [-9,80; 5,10]; p=0,5389
Tinnitus	79	2 (2,5)	81	9 (11,1)	0,21 [0,04; 0,99]; p=0,0492	0,23 [0,05; 1,02]; p=0,0567	-8,60 [-16,30; - 0,90]; p=0,0284
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							

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

Gesamte SOC	79	24 (30,4)	81	26 (32,1)	0,92 [0,47; 1,80]; p=0,8146	0,95 [0,60; 1,50]; p=0,8654	-1,70 [-16,10; 12,60]; p=0,8145
Nasopharyngitis	79	4 (5,1)	81	1 (1,2)	4,27 [0,47; 39,04]; p=0,1990	4,10 [0,47; 35,89]; p=0,2071	3,80 [-1,60; 9,20]; p=0,1646
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamte SOC	79	24 (30,4)	81	23 (28,4)	1,10 [0,56; 2,17]; p=0,7829	1,07 [0,66; 1,73]; p=0,8627	2,00 [-12,10; 16,10]; p=0,7829
Hämoptoe	79	13 (16,5)	81	9 (11,1)	1,58 [0,63; 3,93]; p=0,3291	1,48 [0,67; 3,27]; p=0,3652	5,30 [-5,30; 16,00]; p=0,3259
Husten	79	4 (5,1)	81	2 (2,5)	2,11 [0,38; 11,84]; p=0,3976	2,05 [0,39; 10,88]; p=0,4398	2,60 [-3,30; 8,50]; p=0,3887
Rhinorrhoe	79	4 (5,1)	81	0 (0,0)	NA	NA	5,10 [0,20; 9,90]; p=0,0401
Dyspnoe	79	1 (1,3)	81	5 (6,2)	0,20 [0,02; 1,71]; p=0,1397	0,21 [0,02; 1,72]; p=0,2101	-4,90 [-10,70; 0,90]; p=0,0968
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamte SOC	79	23 (29,1)	81	22 (27,2)	1,10 [0,55; 2,19]; p=0,7835	1,07 [0,65; 1,76]; p=0,8610	2,00 [-12,00; 15,90]; p=0,7835
Brustkorbschmerz	79	9 (11,4)	81	6 (7,4)	1,61 [0,54; 4,75]; p=0,3906	1,54 [0,57; 4,12]; p=0,4275	4,00 [-5,00; 13,00]; p=0,3873
Schmerzen an der Injektionsstelle	79	6 (7,6)	81	8 (9,9)	0,75 [0,25; 2,27]; p=0,6106	0,77 [0,28; 2,12]; p=0,7810	-2,30 [-11,00; 6,50]; p=0,6088
Fieber	79	6 (7,6)	81	5 (6,2)	1,25 [0,36; 4,27]; p=0,7227	1,23 [0,39; 3,87]; p=0,7641	1,40 [-6,40; 9,30]; p=0,7225
Ermüdung	79	4 (5,1)	81	1 (1,2)	4,27 [0,47; 39,04]; p=0,1990	4,10 [0,47; 35,89]; p=0,2071	3,80 [-1,60; 9,20]; p=0,1646
Untersuchungen							
Gesamte SOC	79	17 (21,5)	81	17 (21,0)	1,03 [0,48; 2,20]; p=0,9345	1,03 [0,56; 1,86]; p=1,0000	0,50 [-12,10; 13,20]; p=0,9345

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

Harnsäure im Blut erhöht	79	5 (6,3)	81	3 (3,7)	1,76 [0,41; 7,61]; p=0,4513	1,71 [0,42; 6,91]; p=0,4924	2,60 [-4,10; 9,40]; p=0,4468
Transaminasen erhöht	79	4 (5,1)	81	0 (0,0)	NA	NA	5,10 [0,20; 9,90]; p=0,0401
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gesamte SOC	79	17 (21,5)	81	19 (23,5)	0,90 [0,43; 1,88]; p=0,7692	0,92 [0,52; 1,63]; p=0,8506	-1,90 [-14,90; 11,00]; p=0,7690
Pruritus	79	10 (12,7)	81	11 (13,6)	0,92 [0,37; 2,31]; p=0,8629	0,93 [0,42; 2,07]; p=1,0000	-0,90 [-11,40; 9,50]; p=0,8628
Ausschlag	79	6 (7,6)	81	3 (3,7)	2,14 [0,52; 8,86]; p=0,2953	2,05 [0,53; 7,92]; p=0,3250	3,90 [-3,30; 11,00]; p=0,2857
Psychiatrische Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	13 (16,5)	81	11 (13,6)	1,25 [0,53; 2,99]; p=0,6110	1,21 [0,58; 2,54]; p=0,6623	2,90 [-8,20; 13,90]; p=0,6106
Schlaflosigkeit	79	10 (12,7)	81	9 (11,1)	1,16 [0,44; 3,03]; p=0,7625	1,14 [0,49; 2,65]; p=0,8107	1,50 [-8,50; 11,60]; p=0,7624
Augenerkrankungen							
Gesamte SOC	79	9 (11,4)	81	14 (17,3)	0,61 [0,25; 1,52]; p=0,2914	0,66 [0,30; 1,43]; p=0,3687	-5,90 [-16,70; 4,90]; p=0,2855
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamte SOC	79	8 (10,1)	81	5 (6,2)	1,71 [0,54; 5,48]; p=0,3646	1,64 [0,56; 4,80]; p=0,3995	4,00 [-4,50; 12,40]; p=0,3602
Anämie	79	5 (6,3)	81	3 (3,7)	1,76 [0,41; 7,61]; p=0,4513	1,71 [0,42; 6,91]; p=0,4924	2,60 [-4,10; 9,40]; p=0,4468
Herzkrankungen							
Gesamte SOC	79	5 (6,3)	81	8 (9,9)	0,62 [0,19; 1,97]; p=0,4151	0,64 [0,22; 1,87]; p=0,5649	-3,50 [-12,00; 4,90]; p=0,4094
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Gesamte SOC	79	5 (6,3)	81	7 (8,6)	0,71 [0,22; 2,35]; p=0,5801	0,73 [0,24; 2,21]; p=0,7657	-2,30 [-10,50; 5,80]; p=0,5776
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							

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

Gesamte SOC	79	4 (5,1)	81	8 (9,9)	0,49 [0,14; 1,69]; p=0,2560	0,51 [0,16; 1,63]; p=0,3693	-4,80 [-12,90; 3,30]; p=0,2441
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet. Geringfügige Abweichungen der UE i.Vgl. zu den beschriebenen UE im Interim-CSR können dadurch entstehen, dass der finale Datensatz für die Auswertung zu Grunde gelegt wird.</p> <p>%: Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.</p> <p>Quelle: Interim-CSR C208 (31) , Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Verträglichkeit - Jegliche Unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Analyse zu Woche 72

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamte SOC	79	53 (67,1)	81	53 (65,4)	1,08 [0,56; 2,08]; p=0,8247	1,03 [0,82; 1,28]; p=0,8682	1,7 [-13,0; 16,3]; p=0,8246
Übelkeit	79	32 (40,5)	81	30 (37,0)	1,16 [0,61; 2,19]; p=0,6525	1,09 [0,74; 1,62]; p=0,7458	3,50 [-11,60; 18,60]; p=0,6523
Erbrechen	79	23 (29,1)	81	22 (27,2)	1,10 [0,55; 2,19]; p=0,7835	1,07 [0,65; 1,76]; p=0,8610	2,00 [-12,00; 15,90]; p=0,7835
Schmerzen Oberbauch	79	10 (12,7)	81	7 (8,6)	1,53 [0,55; 4,25]; p=0,4124	1,46 [0,59; 3,66]; p=0,4513	4,00 [-5,50; 13,60]; p=0,4098
Gastritis	79	7 (8,9)	81	16 (19,8)	0,40 [0,15; 1,02]; p=0,0551	0,45 [0,20; 1,03]; p=0,0703	-10,90 [-21,60; - 0,20]; p=0,0460
Abdominalschmerz	79	6 (7,6)	81	6 (7,6)	1,03 [0,32; 3,33]; p=0,9641	1,03 [0,35; 3,04]; p=1,0000	0,20 [-8,00; 8,40]; p=0,9641
Diarrhoe	79	5 (6,3)	81	15 (18,5)	0,30 [0,10; 0,86]; p=0,0256	0,34 [0,13; 0,90]; p=0,0297	-12,20 [-22,20; - 2,20]; p=0,0171

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

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Obstipation	79	4 (5,1)	81	0 (0,0)	NA	NA	5,10 [0,20; 9,90]; p=0,0401
Dyspepsie	79	4 (5,1)	81	12 (14,8)	0,31 [0,09; 1,00]; p=0,0492	0,34 [0,12; 1,01]; p=0,0627	-9,80 [-18,90 -0,60]; p=0,0362
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	44 (55,7)	81	43 (53,1)	1,11 [0,60; 2,07]; p=0,7405	1,05 [0,79; 1,39]; p=0,7535	2,60 [-12,80; 18,00]; p=0,7403
Nasopharyngitis	79	12 (15,2)	81	4 (4,9)	3,45 [1,06; 11,20]; p=0,0395	3,08 [1,04; 9,13]; p=0,0365	10,30 [1,00; 19,50]; p=0,0292
Grippe	79	7 (8,9)	81	8 (9,9)	0,89 [0,31; 2,57]; p=0,8256	0,90 [0,34; 2,36]; p=1,0000	-1,00 [-10,00; 8,00]; p=0,8254
Pharyngitis	79	6 (7,6)	81	5 (6,2)	1,25 [0,36; 4,27]; p=0,7227	1,23 [0,39; 3,87]; p=0,7641	1,40 [-6,40; 9,30]; p=0,7225
Harnwegsinfektion	79	5 (6,3)	81	2 (2,5)	2,67 [0,50; 14,18]; p=0,2493	2,56 [0,51; 12,83]; p=0,2736	3,90 [-2,50; 10,20]; p=0,2331
Orale Candidose	79	4 (5,1)	81	2 (2,5)	2,11 [0,38; 11,84]; p=0,3976	2,05 [0,39; 10,88]; p=0,4398	2,60 [-3,30; 8,50]; p=0,3887
Infektion der oberen Atemwege	79	4 (5,1)	81	4 (4,9)	1,03 [0,25; 4,25]; p=0,9711	1,03 [0,27; 3,96]; p=1,0000	0,10 [-6,60; 6,90]; p=0,9711
Tuberkulose	79	2 (2,5)	81	5 (6,2)	0,40 [0,07; 2,10]; p=0,2754	0,41 [0,08; 2,05]; p=0,4429	-3,60 [-9,90; 2,60]; p=0,2560
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
Gesamte SOC	79	39 (49,4)	81	40 (49,4)	1,00 [0,54; 1,86]; p=0,9984	1,00 [0,73; 1,37]; p=1,0000	0,00 [-15,50; 15,50]; p=0,9984
Arthralgie	79	29 (36,7)	81	22 (27,2)	1,55 [0,80; 3,04]; p=0,1963	1,35 [0,85; 2,14]; p=0,2357	9,50 [-4,80; 23,90]; p=0,1931
Rückenschmerzen	79	9 (11,4)	81	8 (9,9)	1,17 [0,43; 3,21]; p=0,7559	1,15 [0,47; 2,84]; p=0,8021	1,50 [-8,00; 11,10]; p=0,7558

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

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Myalgie	79	6 (7,6)	81	7 (8,6)	0,87 [0,28; 2,71]; p=0,8086	0,88 [0,31; 2,50]; p=1,0000	-1,00 [-9,50; 7,40]; p=0,8083
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	79	4 (5,1)	81	4 (4,9)	1,03 [0,25; 4,25]; p=0,9711	1,03 [0,27; 3,96]; p=1,0000	0,10 [-6,60; 6,90]; p=0,9711
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamte SOC	79	39 (49,4)	81	32 (39,5)	1,49 [0,80; 2,79]; p=0,2102	1,25 [0,88; 1,77]; p=0,2653	9,90 [-5,50; 25,20]; p=0,2073
Kopfschmerz	79	23 (29,1)	81	17 (21,0)	1,55 [0,75; 3,18]; p=0,2370	1,39 [0,80; 2,39]; p=0,2752	8,10 [-5,30; 21,50]; p=0,2339
Schwindelgefühl	79	11 (13,9)	81	10 (12,3)	1,15 [0,46; 2,88]; p=0,7677	1,13 [0,51; 2,51]; p=0,8180	1,60 [-8,90; 12,00]; p=0,7676
Periphere Neuropathie	79	4 (5,1)	81	2 (2,5)	2,11 [0,38; 11,84]; p=0,3976	2,05 [0,39; 10,88]; p=0,4398	2,60 [-3,30; 8,50]; p=0,3887
Parästhesie	79	4 (5,1)	81	4 (4,9)	1,03 [0,25; 4,25]; p=0,9711	1,03 [0,27; 3,96]; p=1,0000	0,10 [-6,60; 6,90]; p=0,9711
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamte SOC	79	33 (41,8)	81	35 (43,2)	0,94 [0,50; 1,76]; p=0,8541	0,97 [0,67; 1,39]; p=0,8742	-1,40 [-16,80; 13,90]; p=0,8540
Hyperurikämie	79	20 (25,3)	81	27 (33,3)	0,68 [0,34; 1,35]; p=0,2668	0,76 [0,47; 1,24]; p=0,3002	-8,00 [-22,10; 6,00]; p=0,2633
Anorexie	79	8 (10,1)	81	6 (7,4)	1,41 [0,47; 4,26]; p=0,5443	1,37 [0,50; 3,76]; p=0,5868	2,70 [-6,00; 11,50]; p=0,5430
Hypokaliämie	79	4 (5,1)	81	3 (3,7)	1,39 [0,30; 6,40]; p=0,6754	1,37 [0,32; 5,91]; p=0,7178	1,40 [-5,00; 7,70]; p=0,6746
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamte SOC	79	31 (39,2)	81	27 (33,3)	1,29 [0,68; 2,46]; p=0,4375	1,18 [0,78; 1,78]; p=0,5112	5,90 [-9,00; 20,80]; p=0,4364

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Brustkorbschmerz	79	11 (13,9)	81	8 (9,9)	1,48 [0,56; 3,89]; p=0,4308	1,41 [0,60; 3,32]; p=0,4717	4,00 [-6,00; 14,10]; p=0,4287
Fieber	79	8 (10,1)	81	7 (8,6)	1,19 [0,41; 3,46]; p=0,7476	1,17 [0,45; 3,08]; p=0,7919	1,50 [-7,60; 10,50]; p=0,7475
Schmerzen an der Injektionsstelle	79	7 (8,9)	81	10 (12,3)	0,69 [0,25; 1,91]; p=0,4764	0,72 [0,29; 1,79]; p=0,6096	-3,50 [-13,00; 6,00]; p=0,4730
Ermüdung	79	6 (7,6)	81	1 (1,2)	6,58 [0,77; 55,92]; p=0,0846	6,15 [0,76; 49,95]; p=0,0620	6,40 [0,00; 12,70]; p=0,0485
Schmerz	79	2 (2,5)	81	6 (7,4)	0,33 [0,06; 1,66]; p=0,1766	0,34 [0,07; 1,64]; p=0,2768	-4,90 [-11,50; 1,80]; p=0,1521
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamte SOC	79	29 (36,7)	81	35 (43,2)	0,76 [0,40; 1,44]; p=0,4018	0,85 [0,58; 1,25]; p=0,4237	-6,50 [-21,60; 8,60]; p=0,4002
Hämoptoe	79	16 (20,3)	81	14 (17,3)	1,22 [0,55; 2,69]; p=0,6307	1,17 [0,61; 2,24]; p=0,6882	3,00 [-9,10; 15,10]; p=0,6305
Husten	79	8 (10,1)	81	8 (9,9)	1,03 [0,37; 2,89]; p=0,9580	1,03 [0,40; 2,60]; p=1,0000	0,30 [-9,00; 9,50]; p=0,9580
Rhinorrhoe	79	4 (5,1)	81	0 (0,0)	NA	NA	5,10 [0,20; 9,90]; p=0,0401
Dyspnoe	79	3 (3,8)	81	6 (7,4)	0,49 [0,12; 2,05]; p=0,3303	0,51 [0,13; 1,98]; p=0,4954	-3,60 [-10,70; 3,50]; p=0,3184
Pleuraschmerz	79	2 (2,5)	81	5 (6,2)	0,40 [0,07; 2,10]; p=0,2754	0,41 [0,08; 2,05]; p=0,4429	-3,60 [-9,90; 2,60]; p=0,2560
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Gesamte SOC	79	26 (32,9)	81	29 (35,8)	0,88 [0,46; 1,69]; p=0,7003	0,92 [0,60; 1,41]; p=0,7410	-2,90 [-17,60; 11,80]; p=0,7001
Einseitige Taubheit	79	9 (11,4)	81	7 (8,6)	1,36 [0,48; 3,85]; p=0,5632	1,32 [0,52; 3,37]; p=0,6070	2,80 [-6,60; 12,10]; p=0,5622

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Taubheit	79	6 (7,6)	81	4 (4,9)	1,58 [0,43; 5,83]; p=0,4908	1,54 [0,45; 5,24]; p=0,5316	2,70 [-4,90; 10,20]; p=0,4881
Taubheit bilateral	79	5 (6,3)	81	7 (8,6)	0,71 [0,22; 2,35]; p=0,5801	0,73 [0,24; 2,21]; p=0,7657	-2,30 [-10,50; 5,80]; p=0,5776
Ohrschmerzen	79	4 (5,1)	81	3 (3,7)	1,39 [0,30; 6,40]; p=0,6754	1,37 [0,32; 5,91]; p=0,7178	1,40 [-5,00; 7,70]; p=0,6746
Tinnitus	79	3 (3,8)	81	11 (13,6)	0,25 [0,07; 0,94]; p=0,0398	0,28 [0,08; 0,96]; p=0,0471	-9,80 [-18,40; - 1,20]; p=0,0252
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gesamte SOC	79	25 (31,6)	81	28 (34,6)	0,88 [0,45; 1,69]; p=0,6946	0,92 [0,59; 1,42]; p=0,7387	-2,90 [-17,50; 11,70]; p=0,6944
Pruritus	79	11 (13,9)	81	15 (18,5)	0,71 [0,30; 1,66]; p=0,4323	0,75 [0,37; 1,53]; p=0,5219	-4,60 [-16,00; 6,80]; p=0,4294
Ausschlag	79	6 (7,6)	81	4 (4,9)	1,58 [0,43; 5,83]; p=0,4908	1,54 [0,45; 5,24]; p=0,5316	2,70 [-4,90; 10,20]; p=0,4881
Untersuchungen							
Gesamte SOC	79	21 (26,6)	81	24 (29,6)	0,86 [0,43; 1,72]; p=0,6683	0,90 [0,55; 1,47]; p=0,7266	-3,00 [-17,00; 10,90]; p=0,6679
Harnsäure im Blut erhöht	79	5 (6,3)	81	3 (3,7)	1,76 [0,41; 7,61]; p=0,4513	1,71 [0,42; 6,91]; p=0,4924	2,60 [-4,10; 9,40]; p=0,4468
Transaminasen erhöht	79	5 (6,3)	81	0 (0,0)	NA	NA	6,30 [1,00; 11,70]; p=0,0209
Alaninaminotransferase erhöht	79	4 (5,1)	81	1 (1,2)	4,27 [0,47; 39,04]; p=0,1990	4,10 [0,47; 35,89]; p=0,2071	3,80 [-1,60; 9,20]; p=0,1646
Aspartataminotransferase erhöht	79	4 (5,1)	81	1 (1,2)	4,27 [0,47; 39,04]; p=0,1990	4,10 [0,47; 35,89]; p=0,2071	3,80 [-1,60; 9,20]; p=0,1646

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Elektrokardiogramm QT-korrigiertes Intervall verlängert	79	3 (3,8)	81	5 (6,2)	0,60 [0,14; 2,60]; p=0,4947	0,62 [0,15; 2,49]; p=0,7197	-2,40 [-9,10; 4,40]; p=0,4888
Gewicht erniedrigt	79	3 (3,8)	81	5 (6,2)	0,60 [0,14; 2,60]; p=0,4947	0,62 [0,15; 2,49]; p=0,7197	-2,40 [-9,10; 4,40]; p=0,4888
Augenerkrankungen							
Gesamte SOC	79	18 (22,8)	81	20 (24,7)	0,90 [0,43; 1,87]; p=0,7770	0,92 [0,53; 1,61]; p=0,8543	-1,9 [-15,10; 11,3]; p=0,7768
Sehschärfe vermindert	79	5 (6,3)	81	2 (2,5)	2,67 [0,50; 14,18]; p=0,2493	2,56 [0,51; 12,83]; p=0,2736	3,90 [-2,50; 10,20]; p=0,2331
Psychiatrische Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	17 (21,5)	81	17 (21,0)	1,03 [0,48; 2,20]; p=0,9345	1,03 [0,56; 1,86]; p=1,0000	0,50 [-12,10; 13,20]; p=0,9345
Schlaflosigkeit	79	12 (15,2)	81	10 (12,3)	1,27 [0,52; 3,14]; p=0,6020	1,23 [0,56; 2,68]; p=0,6513	2,80 [-7,80; 13,50]; p=0,6015
Depression	79	2 (2,5)	81	7 (8,6)	0,28 [0,06; 1,36]; p=0,1142	0,29 [0,06; 1,37]; p=0,1675	-6,10 [-13,10; 0,90]; p=0,0885
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamte SOC	79	11 (13,9)	81	6 (7,4)	2,02 [0,71; 5,76]; p=0,1877	1,88 [0,73; 4,84]; p=0,2076	6,50 [-3,00; 16,00]; p=0,1801
Anämie	79	8 (10,1)	81	2 (2,5)	4,45 [0,92; 21,66]; p=0,0644	4,10 [0,90; 18,72]; p=0,0550	7,70 [0,20; 15,10]; p=0,0443
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamte SOC	79	11 (13,9)	81	15 (18,5)	0,71 [0,30; 1,66]; p=0,4323	0,75 [0,37; 1,53]; p=0,5219	-4,60 [-16,00; 6,80]; p=0,4294
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Gesamte SOC	79	11 (13,9)	81	15 (18,5)	0,71 [0,30; 1,66]; p=0,4323	0,75 [0,37; 1,53]; p=0,5219	-4,60 [-16,00; 6,80]; p=0,4294
Herzerkrankungen							

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

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Gesamte SOC	79	6 (7,6)	81	13 (16,0)	0,43 [0,15; 1,20]; p=0,1055	0,47 [0,19; 1,18]; p=0,1417	-8,50 [-18,40; 1,40]; p=0,0942
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamte SOC	79	5 (6,3)	81	3 (3,7)	1,76 [0,41; 7,61]; p=0,4513	1,71 [0,42; 6,91]; p=0,4924	2,60 [-4,10; 9,40]; p=0,4468
Gefäßerkrankungen							
Gesamte SOC	79	5 (6,3)	81	6 (7,4)	0,84 [0,25; 2,89]; p=0,7877	0,85 [0,27; 2,69]; p=1,0000	-1,10 [-8,90; 6,80]; p=0,7873
Erkrankungen des Immunsystems							
Gesamte SOC	79	1 (1,3)	81	5 (6,2)	0,20 [0,02; 1,71]; p=0,1397	0,21 [0,02; 1,72]; p=0,2101	-4,90 [-10,70; 0,90]; p=0,0968
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet. Geringfügige Abweichungen der UE i. Vgl. zu den beschriebenen UE im Interim-CSR können dadurch entstehen, dass der finale Datensatz für die Auswertung zu Grunde gelegt wird.</p> <p>%, Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.</p> <p>Quelle: Interim-CSR C208 (31), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

Tabelle 4-32 Ergebnisse für Verträglichkeit - Jegliche Unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Analyse finale Analyse (bis zu Woche 120)

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamte SOC	79	53 (67,1)	81	53 (65,4)	1,08 [0,56; 2,08]; p=0,8247	1,03 [0,82; 1,28]; p=0,8682	1,70 [-13,00; 16,30]; p=0,8246

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

Übelkeit	79	32 (40,5)	81	30 (37,0)	1,16 [0,61; 2,19]; p=0,6525	1,09 [0,74; 1,62]; p=0,7458	3,50 [-11,60; 18,60]; p=0,6523
Erbrechen	79	23 (29,1)	81	22 (27,2)	1,10 [0,55; 2,19]; p=0,7835	1,07 [0,65; 1,76]; p=0,8610	2,00 [-12,00; 15,90]; p=0,7835
Schmerzen Oberbauch	79	10 (12,7)	81	8 (9,9)	1,32 [0,49; 3,55]; p=0,5786	1,28 [0,53; 3,08]; p=0,6241	2,80 [-7,00; 12,60]; p=0,5779
Gastritis	79	9 (11,4)	81	16 (19,8)	0,52 [0,22; 1,26]; p=0,1497	0,58 [0,27; 1,23]; p=0,1917	-8,40 [-19,50; 2,80]; p=0,1416
Abdominalschmerz	79	6 (7,6)	81	6 (7,4)	1,03 [0,32; 3,33]; p=0,9641	1,03 [0,35; 3,04]; p=1,0000	0,20 [-8,00; 8,40]; p=0,9641
Diarrhoe	79	5 (6,3)	81	15 (18,5)	0,30 [0,10; 0,86]; p=0,0256	0,34 [0,13; 0,90]; p=0,0297	-12,20 [-22,20; - 2,20]; p=0,0171
Obstipation	79	4 (5,1)	81	0 (0,0)	NA	NA	5,10 [0,20; 9,90]; p=0,0401
Dyspepsie	79	4 (5,1)	81	12 (14,8)	0,31 [0,09; 1,00]; p=0,0492	0,34 [0,12; 1,01]; p=0,0627	-9,80 [-18,90; - 0,60]; p=0,0362
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	41 (51,9)	81	44 (54,3)	0,91 [0,49; 1,69]; p=0,7589	0,96 [0,71; 1,28]; p=0,8742	-2,40 [-17,90; 13,00]; p=0,7588
Nasopharyngitis*	79	11 (13,9)	81	4 (4,9)	3,11 [0,95; 10,23]; p=0,0614	2,82 [0,94; 8,48]; p=0,0609	9,00 [0,00; 18,00]; p=0,0497
Grippe	79	6 (7,6)	81	9 (11,1)	0,66 [0,22; 1,94]; p=0,4481	0,68 [0,26; 1,83]; p=0,5894	-3,50 [-12,50; 5,50]; p=0,4437
Pharyngitis	79	6 (7,6)	81	5 (6,2)	1,25 [0,36; 4,27]; p=0,7227	1,23 [0,39; 3,87]; p=0,7641	1,40 [-6,40; 9,30]; p=0,7225
Harnwegsinfektion	79	5 (6,3)	81	2 (2,5)	2,67 [0,50; 14,18]; p=0,2493	2,56 [0,51; 12,83]; p=0,2736	3,90 [-2,50; 10,20]; p=0,2331
Tuberkulose	79	2 (2,5)	81	5 (6,2)	0,40 [0,07; 2,10]; p=0,2754	0,41 [0,08; 2,05]; p=0,4429	-3,60 [-9,90; 2,60]; p=0,2560

Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamte SOC	79	40 (50,6)	81	33 (40,7)	1,49 [0,80; 2,79]; p=0,2099	1,24 [0,88; 1,75]; p=0,2665	9,90 [-5,50; 25,30]; p=0,2070
Kopfschmerz	79	23 (29,1)	81	18 (22,2)	1,44 [0,70; 2,94]; p=0,3193	1,31 [0,77; 2,23]; p=0,3671	6,90 [-6,60; 20,40]; p=0,3171
Schwindelgefühl	79	11 (13,9)	81	11 (13,6)	1,03 [0,42; 2,53]; p=0,9497	1,03 [0,47; 2,23]; p=1,0000	0,30 [-10,30; 11,00]; p=0,9497
Periphere Neuropathie	79	4 (5,1)	81	2 (2,5)	2,11 [0,38; 11,84]; p=0,3976	2,05 [0,39; 10,88]; p=0,4398	2,60 [-3,30; 8,50]; p=0,3887
Parästhesie	79	4 (5,1)	81	4 (4,9)	1,03 [0,25; 4,25]; p=0,9711	1,03 [0,27; 3,96]; p=1,0000	0,10 [-6,60; 6,90]; p=0,9711
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
Gesamte SOC	79	39 (49,4)	81	40 (49,4)	1,00 [0,54; 1,86]; p=0,9984	1,00 [0,73; 1,37]; p=1,0000	0,00 [-15,50; 15,50]; p=0,9984
Arthralgie	79	29 (36,7)	81	22 (27,2)	1,55 [0,80; 3,04]; p=0,1963	1,35 [0,85; 2,14]; p=0,2357	9,50 [-4,80; 23,90]; p=0,1931
Rückenschmerzen	79	9 (11,4)	81	8 (9,9)	1,17 [0,43; 3,21]; p=0,7559	1,15 [0,47; 2,84]; p=0,8021	1,50 [-8,00; 11,10]; p=0,7558
Myalgie	79	6 (7,6)	81	7 (8,6)	0,87 [0,28; 2,71]; p=0,8086	0,88 [0,31; 2,50]; p=1,0000	-1,00 [-9,50; 7,40]; p=0,8083
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	79	4 (5,1)	81	4 (4,9)	1,03 [0,25; 4,25]; p=0,9711	1,03 [0,27; 3,96]; p=1,0000	0,10 [-6,60; 6,90]; p=0,9711
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamte SOC	79	35 (44,3)	81	35 (43,2)	1,04 [0,56; 1,95]; p=0,8891	1,03 [0,72; 1,46]; p=1,0000	1,10 [-14,30; 16,50]; p=0,8891
Hyperurikämie	79	20 (25,3)	81	27 (33,3)	0,68 [0,34; 1,35]; p=0,2668	0,76 [0,47; 1,24]; p=0,3002	-8,00 [-22,10; 6,00]; p=0,2633
Anorexie	79	9 (11,4)	81	6 (7,4)	1,61 [0,54; 4,75]; p=0,3906	1,54 [0,57; 4,12]; p=0,4275	4,00 [-5,00; 13,00]; p=0,3873

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

Hypokaliämie	79	4 (5,1)	81	3 (3,7)	1,39 [0,30; 6,40]; p=0,6754	1,37 [0,32; 5,91]; p=0,7178	1,40 [-5,00; 7,70]; p=0,6746
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamte SOC	79	31 (39,2)	81	27 (33,3)	1,29 [0,68; 2,46]; p=0,4375	1,18 [0,78; 1,78]; p=0,5112	5,90 [-9,00; 20,80]; p=0,4364
Brustkorbschmerz	79	10 (12,7)	81	8 (9,9)	1,32 [0,49; 3,55]; p=0,5786	1,28 [0,53; 3,08]; p=0,6241	2,80 [-7,00; 12,60]; p=0,5779
Schmerzen an der Injektionsstelle	79	9 (11,4)	81	10 (12,3)	0,91 [0,35; 2,38]; p=0,8522	0,92 [0,40; 2,15]; p=1,0000	-1,00 [-11,00; 9,10]; p=0,8521
Fieber	79	8 (10,1)	81	7 (8,6)	1,19 [0,41; 3,46]; p=0,7476	1,17 [0,45; 3,08]; p=0,7919	1,50 [-7,60; 10,50]; p=0,7475
Ermüdung	79	6 (7,6)	81	1 (1,2)	6,58 [0,77; 55,92]; p=0,0846	6,15 [0,76; 49,95]; p=0,0620	6,40 [0,00; 12,70]; p=0,0485
Schmerz	79	2 (2,5)	81	6 (7,4)	0,33 [0,06; 1,66]; p=0,1766	0,34 [0,07; 1,64]; p=0,2768	-4,90 [-11,50; 1,80]; p=0,1521
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamte SOC	79	31 (39,2)	81	35 (43,2)	0,85 [0,45; 1,59]; p=0,6102	0,91 [0,63; 1,32]; p=0,6331	-4,00 [-19,20; 11,30]; p=0,6098
Hämoptoe	79	16 (20,3)	81	14 (17,3)	1,22 [0,55; 2,69]; p=0,6307	1,17 [0,61; 2,24]; p=0,6882	3,00 [-9,10; 15,10]; p=0,6305
Husten	79	7 (8,9)	81	8 (9,9)	0,89 [0,31; 2,57]; p=0,8256	0,90 [0,34; 2,36]; p=1,0000	-1,00 [-10,00; 8,00]; p=0,8254
Belastungsdyspnoe	79	4 (5,1)	81	0 (0,0)	NA	NA	5,10 [0,20; 9,90]; p=0,0401
Rhinorrhoe	79	4 (5,1)	81	0 (0,0)	NA	NA	5,10 [0,20; 9,90]; p=0,0401
Dyspnoe	79	3 (3,8)	81	6 (7,4)	0,49 [0,12; 2,05]; p=0,3303	0,51 [0,13; 1,98]; p=0,4954	-3,60 [-10,70; 3,50]; p=0,3184
Pleuraschmerz	79	2 (2,5)	81	5 (6,2)	0,40 [0,07; 2,10]; p=0,2754	0,41 [0,08; 2,05]; p=0,4429	-3,60 [-9,90; 2,60]; p=0,2560
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							

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

Gesamte SOC	79	27 (34,2)	81	29 (35,8)	0,93 [0,49; 1,78]; p=0,8294	0,95 [0,63; 1,46]; p=0,8693	-1,60 [-16,40; 13,20]; p=0,8293
Einseitige Taubheit	79	10 (12,7)	81	7 (8,6)	1,53 [0,55; 4,25]; p=0,4124	1,46 [0,59; 3,66]; p=0,4513	4,00 [-5,50; 13,60]; p=0,4098
Taubheit	79	5 (6,3)	81	4 (4,9)	1,30 [0,34; 5,03]; p=0,7033	1,28 [0,36; 4,60]; p=0,7444	1,40 [-5,80; 8,50]; p=0,7029
Taubheit bilateral	79	5 (6,3)	81	7 (8,6)	0,71 [0,22; 2,35]; p=0,5801	0,73 [0,24; 2,21]; p=0,7657	-2,30 [-10,50; 5,80]; p=0,5776
Ohrschmerzen	79	4 (5,1)	81	3 (3,7)	1,39 [0,30; 6,40]; p=0,6754	1,37 [0,32; 5,91]; p=0,7178	1,40 [-5,00; 7,70]; p=0,6746
Tinnitus	79	3 (3,8)	81	11 (13,6)	0,25 [0,07; 0,94]; p=0,0398	0,28 [0,08; 0,96]; p=0,0471	-9,80 [-18,40; - 1,20]; p=0,0252
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gesamte SOC	79	25 (31,6)	81	28 (34,6)	0,88 [0,45; 1,69]; p=0,6946	0,92 [0,59; 1,42]; p=0,7387	-2,90 [-17,50; 11,70]; p=0,6944
Pruritus	79	11 (13,9)	81	15 (18,5)	0,71 [0,30; 1,66]; p=0,4323	0,75 [0,37; 1,53]; p=0,5219	-4,60 [-16,00; 6,80]; p=0,4294
Ausschlag	79	6 (7,6)	81	4 (4,9)	1,58 [0,43; 5,83]; p=0,4908	1,54 [0,45; 5,24]; p=0,5316	2,70 [-4,90; 10,20]; p=0,4881
Untersuchungen							
Gesamte SOC	79	23 (29,1)	81	24 (29,6)	0,97 [0,49; 1,93]; p=0,9429	0,98 [0,61; 1,59]; p=1,0000	-0,50 [-14,60; 13,60]; p=0,9429
Aspartataminotransferase erhöht	79	5 (6,3)	81	2 (2,5)	2,67 [0,50; 14,18]; p=0,2493	2,56 [0,51; 12,83]; p=0,2736	3,90 [-2,50; 10,20]; p=0,2331
Harnsäure im Blut erhöht	79	5 (6,3)	81	3 (3,7)	1,76 [0,41; 7,61]; p=0,4513	1,71 [0,42; 6,91]; p=0,4924	2,60 [-4,10; 9,40]; p=0,4468
Transaminasen erhöht	79	5 (6,3)	81	0 (0,0)	NA	NA	6,30 [1,00; 11,70]; p=0,0209
Alaninaminotransferase erhöht	79	4 (5,1)	81	1 (1,2)	4,27 [0,47; 39,04]; p=0,1990	4,10 [0,47; 35,89]; p=0,2071	3,80 [-1,60; 9,20]; p=0,1646

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

Gewicht erniedrigt	79	3 (3,8)	81	5 (6,2)	0,60 [0,14; 2,60]; p=0,4947	0,62 [0,15; 2,49]; p=0,7197	-2,40 [-9,10; 4,40]; p=0,4888
Augenerkrankungen							
Gesamte SOC	79	18 (22,8)	81	20 (24,7)	0,90 [0,43; 1,87]; p=0,7770	0,92 [0,53; 1,61]; p=0,8534	-1,90 [-15,10; 11,30]; p=0,7768
Sehschärfe vermindert	79	5 (6,3)	81	2 (2,5)	2,67 [0,50; 14,18]; p=0,2493	2,56 [0,51; 12,83]; p=0,2736	3,90 [-2,50; 10,20]; p=0,2331
Psychiatrische Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	18 (22,8)	81	17 (21,0)	1,11 [0,53; 2,35]; p=0,7834	1,09 [0,60; 1,95]; p=0,8494	1,80 [-11,00; 14,60]; p=0,7834
Schlaflosigkeit	79	13 (16,5)	81	10 (12,3)	1,40 [0,57; 3,40]; p=0,4601	1,33 [0,62; 2,86]; p=0,5050	4,10 [-6,80; 15,00]; p=0,4587
Depression	79	3 (3,8)	81	7 (8,6)	0,42 [0,10; 1,68]; p=0,2178	0,44 [0,12; 1,64]; p=0,3283	-4,80 [-12,30; 2,60]; p=0,2013
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamte SOC	79	11 (13,9)	81	15 (18,5)	0,71 [0,30; 1,66]; p=0,4323	0,75 [0,37; 1,53]; p=0,5219	-4,60 [-16,00; 6,80]; p=0,4294
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Gesamte SOC	79	11 (13,9)	81	15 (18,5)	0,71 [0,30; 1,66]; p=0,4323	0,75 [0,37; 1,53]; p=0,5219	-4,60 [-16,00; 6,80]; p=0,4294
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamte SOC	79	10 (12,7)	81	7 (8,6)	1,53 [0,55; 4,25]; p=0,4124	1,46 [0,59; 3,66]; p=0,4513	4,00 [-5,50; 13,60]; p=0,4098
Anämie	79	7 (8,9)	81	3 (3,7)	2,53 [0,63; 10,15]; p=0,1910	2,39 [0,64; 8,92]; p=0,2074	5,20 [-2,30; 12,70]; p=0,1775
Herzerkrankungen							
Gesamte SOC	79	6 (7,6)	81	13 (16,0)	0,43 [0,15; 1,20]; p=0,1055	0,47 [0,19; 1,18]; p=0,1417	-8,50 [-18,40; 1,40]; p=0,0942
Gefäßerkrankungen							

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

Gesamte SOC	79	6 (7,6)	81	6 (7,4)	1,03 [0,32; 3,33]; p=0,9641	1,03 [0,35; 3,04]; p=1,0000	0,20 [-8,00; 8,40]; p=0,9641
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamte SOC	79	5 (6,3)	81	3 (3,7)	1,76 [0,41; 7,61]; p=0,4513	1,71 [0,42; 6,91]; p=0,4924	2,60 [-4,10; 9,40]; p=0,4468
Erkrankungen des Immunsystems							
Gesamte SOC	79	1 (1,3)	81	5 (6,2)	0,20 [0,02; 1,71]; p=0,1397	0,21 [0,02; 1,72]; p=0,2101	-4,90 [-10,70; 0,90]; p=0,0968
Überempfindlichkeit	79	1 (1,3)	81	5 (6,2)	0,20 [0,02; 1,71]; p=0,1397	0,21 [0,02; 1,72]; p=0,2101	-4,90 [-10,70; 0,90]; p=0,0968
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet. Geringfügige Abweichungen der UE i. Vgl. zu den beschriebenen UE im Interim-CSR können dadurch entstehen, dass der finale Datensatz für die Auswertung zu Grunde gelegt wird.</p> <p>%: Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.</p> <p>Quelle: Finaler CSR C208 (23), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse zu Woche 24

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamte SOC	79	10 (12,7)	81	12 (14,8)	0,83 [0,34; 2,06]; p=0,6923	0,85 [0,39; 1,86]; p=0,8193	-2,20 [-12,80; 8,50]; p=0,6917
Hyperurikämie	79	9 (11,4)	81	12 (14,8)	0,74 [0,29; 1,87]; p=0,5226	0,77 [0,34; 1,72]; p=0,6411	-3,40 [-13,90; 7,00]; p=0,5204
Untersuchungen							
Gesamte SOC	79	5 (6,3)	81	3 (3,7)	1,76 [0,41; 7,61]; p=0,4513	1,71 [0,42; 6,91]; p=0,4924	2,60 [-4,10; 9,40]; p=0,4468

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

Transaminasen erhöht	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA [NA; NA]; NA	NA [NA; NA]; NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Gesamte SOC	79	4 (5,1)	81	1 (1,2)	4,27 [0,47; 39,04]; p=0,1990	4,10 [0,47; 35,89]; p=0,2071	3,80 [-1,60; 9,20]; p=0,1646
Taubheit bilateral	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	3 (3,8)	81	1 (1,2)	3,16 [0,32; 31,02]; p=0,3240	3,08 [0,33; 28,95]; p=0,3640	2,60 [-2,30; 7,40]; p=0,3006
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
Gesamte SOC	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Arthralgie	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	0 (0,0)	81	2 (2,5)	NA	NA	-2,50 [-5,80; 0,90]; p=0,1521
Schwangerschaft	79	0 (0,0)	81	2 (2,5)	NA	NA	-2,50 [-5,80; 0,90]; p=0,1521
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet.</p> <p>%, Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.</p> <p>Quelle: Interim-CSR C208 (31), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

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

Tabelle 4-34 Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3), mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse zu Woche 72

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamte SOC	79	11 (13,9)	81	13 (16,0)	0,85 [0,35; 2,02]; p=0,7068	0,87 [0,41; 1,82]; p=0,8256	-2,10 [-13,20; 8,90]; p=0,7063
Hyperurikämie	79	10 (12,7)	81	13 (16,0)	0,76 [0,31; 1,85]; p=0,5418	0,79 [0,37; 1,69]; p=0,6537	-3,40 [-14,20; 7,50]; p=0,5400
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	8 (10,1)	81	4 (4,9)	2,17 [0,63; 7,52]; p=0,2221	2,05 [0,64; 6,54]; p=0,2438	5,20 [-3,00; 13,30]; p=0,2125
Lungentuberkulose	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Tuberkulose	79	2 (2,5)	81	3 (3,7)	0,68 [0,11; 4,15]; p=0,6720	0,68 [0,12; 3,98]; p=1,0000	-1,20 [-6,50; 4,20]; p=0,6692
Untersuchungen							
Gesamte SOC	79	7 (8,9)	81	3 (3,7)	2,53 [0,63; 10,15]; p=0,1910	2,39 [0,64; 8,92]; p=0,2074	5,20 [-2,30; 12,70]; p=0,1775
Transaminasen erhöht	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Gesamte SOC	79	4 (5,1)	81	1 (1,2)	4,27 [0,47; 39,04]; p=0,1990	4,10 [0,47; 35,89]; p=0,2071	3,80 [-1,60; 9,20]; p=0,1646
Taubheit bilateral	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamte SOC	79	3 (3,8)	81	0 (0,0)	NA	NA	3,80 [-0,40; 8,00]; p=0,0774
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							

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

Gesamte SOC	79	3 (3,8)	81	3 (3,7)	1,03 [0,20; 5,24]; p=0,9751	1,03 [0,21; 4,93]; p=1,0000	0,10 [-5,80; 6,00]; p=0,9751
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamte SOC	79	3 (3,8)	81	1 (1,2)	3,16 [0,32; 31,02]; p=0,3240	3,08 [0,33; 28,95]; p=0,3640	2,60 [-2,30; 7,40]; p=0,3006
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamte SOC	79	3 (3,8)	81	4 (4,9)	0,76 [0,17; 3,51]; p=0,7250	0,77 [0,18; 3,33]; p=1,0000	-1,10 [-7,50; 5,20]; p=0,7238
Hämoptoe	79	2 (2,5)	81	1 (1,2)	2,08 [0,18; 23,39]; p=0,5538	2,05 [0,19; 22,16]; p=0,6179	1,30 [-2,90; 5,50]; p=0,5466
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamte SOC	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
Gesamte SOC	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Arthralgie	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	1 (1,3)	81	2 (2,5)	0,51 [0,04; 5,70]; p=0,5817	0,51 [0,05; 5,54]; p=1,0000	-1,20 [-5,40; 3,00]; p=0,5729
Schwangerschaft	79	0 (0,0)	81	2 (2,5)	NA	NA	-2,50 [-5,80; 0,90]; p=0,1521
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet.</p> <p>%: Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an</p> <p>Quelle: Interim-CSR C208 (31), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse Finale Analyse (bis zu Woche 120)

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamte SOC	79	11 (13,9)	81	13 (16,0)	0,85 [0,35; 2,02]; p=0,7068	0,87 [0,41; 1,82]; p=0,8256	-2,10 [-13,20; 8,90]; p=0,7063
Hyperurikämie	79	10 (12,7)	81	13 (16,0)	0,76 [0,31; 1,85]; p=0,5418	0,79 [0,37; 1,69]; p=0,6537	-3,40 [-14,20; 7,50]; p=0,5400
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	8 (10,1)	81	4 (4,9)	2,17 [0,63; 7,52]; p=0,2221	2,05 [0,64; 6,54]; p=0,2438	5,20 [-3,00; 13,30]; p=0,2125
Lungentuberkulose	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Tuberkulose	79	2 (2,5)	81	3 (3,7)	0,68 [0,11; 4,15]; p=0,6720	0,68 [0,12; 3,98]; p=1,0000	-1,20 [-6,50; 4,20]; p=0,6692
Untersuchungen							
Gesamte SOC	79	7 (8,9)	81	3 (3,7)	2,53 [0,63; 10,15]; p=0,1910	2,39 [0,64; 8,92]; p=0,2074	5,20 [-2,30; 12,70]; p=0,1775
Transaminasen erhöht	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Gesamte SOC	79	4 (5,1)	81	1 (1,2)	4,27 [0,47; 39,04]; p=0,1990	4,10 [0,47; 35,89]; p=0,2071	3,80 [-1,60; 9,20]; p=0,1646
Taubheit bilateral	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamte SOC	79	3 (3,8)	81	0 (0,0)	NA	NA	3,80 [-0,40; 8,00]; p=0,0774
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							

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

Gesamte SOC	79	3 (3,8)	81	3 (3,7)	1,03 [0,20; 5,24]; p=0,9751	1,03 [0,21; 4,93]; p=1,0000	0,10 [-5,80; 6,00]; p=0,9751
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamte SOC	79	3 (3,8)	81	1 (1,2)	3,16 [0,32; 31,02]; p=0,3240	3,08 [0,33; 28,95]; p=0,3640	2,60 [-2,30; 7,40]; p=0,3006
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamte SOC	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
Gesamte SOC	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Arthralgie	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamte SOC	79	3 (3,8)	81	4 (4,9%)	0,76 [0,17; 3,51]; p=0,7250	0,77 [0,18; 3,33]; p=1,0000	-1,10 [-7,50; 5,20]; p=0,7238
Hämoptoe	79	2 (2,5)	81	1 (1,2)	2,08 [0,18; 23,39]; p=0,5538	2,05 [0,19; 22,16]; p=0,6179	1,30 [-2,90; 5,50]; p=0,5466
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	1 (1,3)	81	2 (2,5)	0,51 [0,04; 5,70]; p=0,5817	0,51 [0,05; 5,54]; p=1,0000	-1,20 [-5,40; 3,00]; p=0,5729
Schwangerschaft	79	0 (0,0)	81	2 (2,5)	NA	NA	-2,50 [-5,80; 0,90]; p=0,1521
Chirurgische und medizinische Eingriffe							
Gesamte SOC	79	0 (0,0)	81	4 (4,9)	NA	NA	-4,90 [-9,70; -0,20]; p=0,0402
Operativer Eingriff	79	0 (0,0)	81	4 (4,9)	NA	NA	-4,90 [-9,70; -0,20]; p=0,0402
Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet.							

%: Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.

Quelle: Finaler CSR C208 (23), Janssen Zusatzanalysen (33)

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse zu Woche 24

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA

%: Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko. In keiner der SOC traten SUE mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$ auf.

Quelle: Interim-CSR C208 (31), Janssen Zusatzanalysen (33)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse zu Woche 72

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	6 (7,6)	81	4 (4,9)	1,58 [0,43; 5,83]; p=0,4908	1,54 [0,45; 5,24]; p=0,5316	2,70 [-4,90; 10,20]; p=0,4881
Pneumonie	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Lungentuberkulose	79	2 (2,5)	81	1 (1,2)	2,08 [0,18; 23,39]; p=0,5538	2,05 [0,19; 22,16]; p=0,6179	1,30 [-2,90; 5,50]; p=0,5466
Tuberkulose	79	2 (2,5)	81	3 (3,7)	0,68 [0,11; 4,15]; p=0,6720	0,68 [0,12; 3,98]; p=1,0000	-1,20 [-6,50; 4,20]; p=0,6692
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamte SOC	79	3 (3,8)	81	2 (2,5)	1,56 [0,25; 9,59]; p=0,6318	1,54 [0,26; 8,96]; p=0,6796	1,30 [-4,10; 6,70]; p=0,6299
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamte SOC	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamte SOC	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamte SOC	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamte SOC	79	2 (2,5)	81	3 (3,7)	0,68 [0,11; 4,15]; p=0,6720	0,68 [0,12; 3,98]; p=1,0000	-1,20 [-6,50; 4,20]; p=0,6692
Hämoptoe	79	2 (2,5)	81	1 (1,2)	2,08 [0,18; 23,39]; p=0,5538	2,05 [0,19; 22,16]; p=0,6179	1,30 [-2,90; 5,50]; p=0,5466

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Chirurgische und medizinische Eingriffe							
Gesamte SOC	79	0 (0,0)	81	4 (4,9)	NA	NA	-4,90 [-9,70; -0,20]; p=0,0402
Operativer Eingriff	79	0 (0,0)	81	4 (4,9)	NA	NA	-4,90 [-9,70; -0,20]; p=0,0402
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet.</p> <p>%, Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.</p> <p>Quelle: Interim-CSR C208 (31), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Finale Analyse (bis zu Woche 120)

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	6 (7,6)	81	4 (4,9)	1,58 [0,43; 5,83]; p=0,4908	1,54 [0,45; 5,24]; p=0,5316	2,70 [-4,90; 10,20]; p=0,4881
Pneumonie	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA [NA; NA]; NA	NA [NA; NA]; NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Lungentuberkulose	79	2 (2,5)	81	1 (1,2)	2,08 [0,18; 23,39]; p=0,5538	2,05 [0,19; 22,16]; p=0,6179	1,30 [-2,90; 5,50]; p=0,5466
Tuberkulose	79	2 (2,5)	81	3 (3,7)	0,68 [0,11; 4,15]; p=0,6720	0,68 [0,12; 3,98]; p=1,0000	-1,20 [-6,50; 4,20]; p=0,6692
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamte SOC	79	3 (3,8)	81	2 (2,5)	1,56 [0,25; 9,59]; p=0,6318	1,54 [0,26; 8,96]; p=0,6796	1,30 [-4,10; 6,70]; p=0,6299
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamte SOC	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamte SOC	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamte SOC	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamte SOC	79	2 (2,5)	81	3 (3,7)	0,68 [0,11; 4,15]; p=0,6720	0,68 [0,12; 3,98]; p=1,0000	-1,20 [-6,50; 4,20]; p=0,6692
Hämoptoe	79	2 (2,5)	81	1 (1,2)	2,08 [0,18; 23,39]; p=0,5538	2,05 [0,19; 22,16]; p=0,6179	1,30 [-2,90; 5,50]; p=0,5466

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

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Chirurgische und medizinische Eingriffe							
Gesamte SOC	79	0 (0,0)	81	4 (4,9)	NA	NA	-4,90 [-9,70; -0,20]; p=0,0402
Operativer Eingriff	79	0 (0,0)	81	4 (4,9)	NA	NA	-4,90 [-9,70; -0,20]; p=0,0402
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet.</p> <p>%: Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.</p> <p>Quelle: Finaler CSR C208 (23), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse zu Woche 24

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	0 (0,0)	81	2 (2,5)	NA	NA	-2,50 [-5,80; 0,90]; p=0,1521
Schwangerschaft	79	0 (0,0)	81	2 (2,5)	NA	NA	-2,50 [-5,80; 0,90]; p=0,1521
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet.</p> <p>%: Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.</p> <p>Quelle: Interim-CSR C208 (31), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse zu Woche 72

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	0 (0,0)	81	2 (2,5)	NA	NA	-2,50 [-5,80; 0,90]; p=0,1521
Schwangerschaft	79	0 (0,0)	81	2 (2,5)	NA	NA	-2,50 [-5,80; 0,90]; p=0,1521
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet.</p> <p>%: Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.</p> <p>Quelle: Interim-CSR C208 (31), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Finale Analyse (bis zu Woche 120)

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	0 (0,0)	81	2 (2,5)	NA	NA	-2,50 [-5,80; 0,90]; p=0,1521
Schwangerschaft	79	0 (0,0)	81	2 (2,5)	NA	NA	-2,50 [-5,80; 0,90]; p=0,1521
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet.</p> <p>%: Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p>							

Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.

Quelle:Finaler CSR C208 (23), Janssen Zusatzanalysen (33)

Für **Jegliche unerwünschten Ereignisse**, die mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem der beiden Studienarme auftreten, ergibt sich zum Analysezeitpunkt Woche 24 ein vergleichbares Sicherheitsprofil. Es treten nur wenige signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen auf. In den beiden SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT *Diarrhoe*) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (PT *Tinnitus*) gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Bedaquilin/BR. In der SOC Nervensystem (PT *Kopfschmerz*) gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten von Bedaquilin/BR.

In der Analyse zu Woche 72 ergibt sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil für beide Studienarme. Der bereits in der Analyse zu Woche 24 berichtete signifikante Unterschied in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT *Diarrhoe*) zu Gunsten von Bedaquilin/BR bleibt bestehen. In derselben SOC (PT *Dyspepsie*) und in der SOC Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths (PT *Tinnitus*) sind weitere signifikante Unterschiede zu Gunsten von Bedaquilin/BR festzustellen. Der in der Woche 24 berichtete, signifikante Unterschied im PT Kopfschmerz zu Ungunsten Bedaquilin/BR ist in der Woche 72 nicht mehr signifikant. In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PT *Nasopharyngitis*) besteht ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Bedaquilin/BR.

In der finalen Analyse (bis zu Woche 120) bleibt der signifikante Unterschied in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts im (PT *Diarrhoe*) zu Gunsten des Interventionsarmes mit Bedaquilin/BR weiterhin bestehen. In der SOC Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths (PT *Tinnitus*) verbleibt ebenfalls ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Bedaquilin/BR. In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PT *Nasopharyngitis*) bleibt der signifikante Unterschied zu Ungunsten von Bedaquilin bestehen.

Bei **Schweren unerwünschten Ereignissen (Grad ≥ 3)** mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ treten in allen drei untersuchten Analysezeiträumen zu Woche 24, Woche 72 und Woche 120 keine statistisch signifikanten Unterschiede in beiden Studienarmen auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ treten zum Analysezeitpunkt Woche 24 in keinem der beiden Studienarme auf. In den weiteren Analysezeiträumen Woche 72 und Woche 120 treten keine statistisch signifikanten Unterschiede in beiden Studienarmen auf.

Bei den **Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen**, mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied in beiden Studienarmen über alle betrachteten Analysezeiträume Woche 24, Woche 72 und Woche 120.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (als SMQ)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Akute Pankreatitis** (als SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Jegliche UE							
Gesamtrate zu Woche 24	79	2 (2,5)	81	1 (1,2)	2,08 [0,19; 23,39]; p= 0,5538	2,05 [0,19; 22,16]; p=0,6179	1,3 [-2,9; 5,5]; p=0,5466
Gesamtrate zu Woche 72	79	3 (3,8)	81	1 (1,2)	3,16 [0,32; 31,02]; p= 0,3240	3,08 [0,33; 28,95]; p=0,3640	2,6 [-2,3; 7,4]; p=0,3006
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	3 (3,8)	81	1 (1,2)	3,16 [0,321; 31,015]; p= 0,3240	3,08 [0,33; 28,95]; p=0,3640	2,6 [-2,3; 7,4]; p=0,3006
Schwere UE (Grad ≥3)							
Gesamtrate zu Woche 24	79	1 (1,3)	81	1 (1,2)	1,03 [0,06; 16,685]; p= 0,9858	1,03 [0,07; 16,11]; p=1,0000	0,0 [-3,4; 3,5]; p=0,9858
Gesamtrate zu Woche 72	79	2 (2,5)	81	1 (1,2)	2,08 [0,19; 23,39]; p= 0,5538	2,05 [0,19; 22,16]; p=0,6179	1,3 [-2,9; 5,5]; p=0,5466
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	2 (2,5)	81	1 (1,2)	2,08 [0,19; 23,39]; p= 0,5538	2,05 [0,19; 22,16]; p=0,6179	1,3 [-2,9; 5,5]; p=0,5466
Schwerwiegende UE							
Gesamtrate zu Woche 24	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate zu Woche 72	79	1 (1,3)	81	0 (0,0)	NA	NA	1,3 [-1,2; 3,7]; p=0,3142
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	1 (1,3)	81	0 (0,0)	NA	NA	1,3 [-1,2; 3,7]; p=0,3142
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR oder Placebo/BR führen							
Gesamtrate zu Woche 24	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA

Gesamtrate zu Woche 72	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet.</p> <p>%: Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.</p> <p>Quelle: Interim-CSR C208 (31), Finaler CSR C208 (23), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

Tabelle 4-43 Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Rhabdomyolyse / Myopathie** (als SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Jegliche UE							
Gesamtrate zu Woche 24	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate zu Woche 72	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Schwere UE (Grad ≥3)							
Gesamtrate zu Woche 24	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate zu Woche 72	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Schwerwiegende UE							

Gesamtrate zu Woche 24	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate zu Woche 72	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR oder Placebo/BR führen							
Gesamtrate zu Woche 24	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate zu Woche 72	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet.</p> <p>‰: Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.</p> <p>Quelle: Interim-CSR C208 (31), Finaler CSR C208 (23), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

Tabelle 4-44 Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Schwere Ereignisse der Haut** (als SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Jegliche UE							
Gesamtrate zu Woche 24	79	1 (1,3)	81	3 (3,7)	0,33 [0,03; 3,28]; p=0,3460	0,34 [0,04; 3,22]; p=0,6204	-2,4 [-7,2; 2,4]; p=0,3190
Gesamtrate zu Woche 72	79	1 (1,3)	81	4 (4,9)	0,25 [0,03; 2,26]; p=0,2154	0,26 [0,03; 2,24]; p=0,3673	-3,70 [-9,00; 1,7]; p=0,1764
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	1 (1,3)	81	4 (4,9)	0,25 [0,03; 2,26]; p=0,2154	0,26 [0,03; 2,24]; p=0,3673	-3,70 [-9,00; 1,7]; p=0,1764

Schwere UE (Grad ≥3)							
Gesamtrate zu Woche 24	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate zu Woche 72	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Schwerwiegende UE							
Gesamtrate zu Woche 24	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate zu Woche 72	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR oder Placebo/BR führen							
Gesamtrate zu Woche 24	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate zu Woche 72	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet.</p> <p>#: Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.</p> <p>Quelle: Interim-CSR C208 (31), Finaler CSR C208 (23), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Torsades de Pointes / QT Verlängerung (als SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Jegliche UE							
Gesamtrate zu Woche 24	79	4 (5,1)	81	4 (4,9)	1,03 [0,25; 4,25]; p=0,9711	1,03 [0,27; 3,96]; p=1,0000	0,10 [-6,60; 6,90]; p=0,9711
Gesamtrate zu Woche 72	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,81 [0,21; 3,14]; p= 0,7611	0,82 [0,23; 2,94]; p=1,0000	-1,1 [-8,2; 6,0]; p=0,7604
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	4 (5,1)	81	4 (4,9)	1,03 [0,25; 4,25]; p=0,9711	1,03 [0,27; 3,96]; p=1,0000	0,10 [-6,60; 6,90]; p=0,9711
Schwere UE (Grad ≥3)							
Gesamtrate zu Woche 24	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate zu Woche 72	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Schwerwiegende UE							
Gesamtrate zu Woche 24	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate zu Woche 72	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR oder Placebo/BR führen							
Gesamtrate zu Woche 24	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate zu Woche 72	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA

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

Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet.</p> <p>%: Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.</p> <p>Quelle: Interim-CSR C208 (31), Finaler CSR C208 (23), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

Tabelle 4-46 Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber** (als SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Jegliche UE							
Gesamtrate zu Woche 24	79	8 (10,1)	81	2 (2,5)	1,53 [0,64; 3,68]; p= 0,3433	1,44 [0,68; 3,04]; p=0,3817	5,4 [-5,7; 16,4]; p=0,3406
Gesamtrate zu Woche 72	79	16 (20,3)	81	14 (17,3)	1,215 [0,549; 2,693]; p= 0,6307	1,17 [0,61; 2,24]; p=0,6882	3,0 [-9,1; 15,1]; p=0,6305
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	11 (13,9)	81	5 (6,2)	2,46 [0,81; 7,44]; p=0,1111	2,26 [0,82; 6,20]; p=0,1197	7,80 [-1,50; 17,00]; p=0,1009
Schwere UE (Grad ≥3)							
Gesamtrate zu Woche 24	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,5 [-0,9; 6,0]; p=0,1520
Gesamtrate zu Woche 72	79	4 (5,1)	81	0 (0,0)	NA	NA	5,1 [0,2; 9,9]; p=0,0401
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	4 (5,1)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Schwerwiegende UE							
Gesamtrate zu Woche 24	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA

Gesamtrate zu Woche 72	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR oder Placebo/BR führen							
Gesamtrate zu Woche 24	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate zu Woche 72	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet.</p> <p>%: Prozent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, RD: Absolute Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für TMC207/BR an.</p> <p>Quelle: Interim-CSR C208 (31), Finaler CSR C208 (23), Janssen Zusatzanalysen (33)</p>							

Bei den **Unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (nach SMQ), Akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse / Myopathie, Schwere Ereignisse der Haut, Torsades de Pointes / QT Verlängerung. Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber** gibt es in allen drei untersuchten Analysezeiträumen Woche 24, 72 und 120 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen. Ergänzend ist zu erwähnen, dass Bedaquilin einen bekannten Effekt auf die QT-Verlängerung hat und dieser in der RCT C208 durch regelmäßige EKG-Kontrollen und präspezifizierte unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (nach SMQ) untersucht wurde. Festzuhalten ist, dass es unter Bedaquilin in der RCT 208 zwar häufiger zu einer QT-Verlängerung kommt, diese aber nicht vermehrt zu symptomatischen unerwünschten Ereignissen, schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Therapieabbrüchen führt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse ist nicht durchführbar, weil nur eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die Mortalität unter Bedaquilin/BR ist mit 12,70% (10 von 79 Patienten) in der finalen Analyse (bis zu Woche 120) numerisch höher als im Kontrollarm Placebo/BR mit 3,70% (3 von 81 Patienten). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 2,61 [0,73;9,28]; p=0,1258). Das Gesamtüberleben in der finalen Analyse (bis zu Woche 120) ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 3,23 [0,85; 12,27]; p=0,085). In der ergänzenden Analyse zu Woche 24 tritt nur ein Todesfall auf, daher lassen sich kein Hazard Ratio und auch keine Kaplan-Meier Kurve für diesen Analysezeitraum berechnen. In der ergänzenden Analyse zu Woche 72 ist das Gesamtüberleben nicht signifikant: (HR [95 %-KI]: 5,15 [0,59; 44,96]; p=0,1384).

Morbidität

Heilung

Der Anteil der Patienten in der RCT C208, die eine Heilung erreicht haben (WHO-Definition von 2008), ist unter Bedaquilin in der finalen Analyse (bis zu Woche 120) signifikant erhöht und lag bei 57% vs. 33,3% im Kontrollarm. Damit besteht für die Patienten eine um 67% erhöhte Wahrscheinlichkeit unter Bedaquilin zu heilen (RR [95 %-KI]: 1,67 [1,17; 2,38]; p=0,0055), das Ergebnis ist statistisch signifikant.

Die zusätzliche Analyse, bei welcher die aktuellere WHO-Definition aus dem Jahr 2013 als Operationalisierung zugrunde gelegt wird, bekräftigt diese Ergebnisse: hier liegen die Heilungsraten bei 44,3% im Bedaquilin/BR-Arm vs. 17,3% im Placebo/BR-Arm in der finalen Analyse (bis zu Woche 120). Das Ergebnis ist statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,56 [1,50; 4,38]; p= 0,0006).

Zeit bis zur Erregerfreiheit

In der RCT C208 ist die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf unter Bedaquilin signifikant kürzer und beträgt zum Analysezeitpunkt Woche 24 im Median 72 Tage im Vergleich zu 125 Tagen im Kontrollarm. Das Ergebnis ist statistisch signifikant zu Gunsten von Bedaquilin/BR (HR [95%KI]: 2,55 [1,68;3,87]; p<0,0001). Der beobachtete, signifikante Vorteil von Bedaquilin wird in der Analyse zu Woche 72 bestätigt und ergibt im Interventionsarm Bedaquilin/BR im Median 86 Tage im Vergleich zu 168 Tagen im Kontrollarm Placebo/BR. Das Ergebnis ist statistisch signifikant (HR [95%KI]: 1,80 [1,19; 2,72]; p=0,0052). In der finalen Analyse (bis zu Woche 120) beträgt die Auswertung der Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf im Interventionsarm Bedaquilin /BR im Median 86 Tage im Vergleich zu 345 Tagen im Kontrollarm Placebo/BR. Das Ergebnis bleibt statistisch signifikant (HR [95%KI]: 2,01 [1,29; 3,14]; p=0,0020).

Sicherheit und – Verträglichkeit

In der RCT C208 werden jegliche unerwünschten Ereignisse, die ergänzend dargestellt werden, von fast allen Studienteilnehmern sowohl im Interventionsarm mit Bedaquilin/BR als auch im Kontrollarm mit Placebo/BR im Analysezeitraum Woche 24 berichtet. Es zeigt sich statistisch

kein signifikanter Unterschied in den beiden Studienarmen. Dieses Ergebnis bleibt für die beiden weiteren Analysezeitpunkte Woche 72 und Woche 120 bestehen. Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ebenso wie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, treten nicht signifikant häufiger in einem der beiden Studienarme im Analysezeitraum Woche 24 auf. Diese Ergebnisse bleiben jeweils für die beiden weiteren Analysezeitpunkte Woche 72 und Woche 120 bestehen.

Die Auswertung nach SOC und PT ergibt in der Studie C208 signifikante Ergebnisse zu allen drei Analysezeitpunkten zugunsten von Bedaquilin/BR für die PT Diarrhoe und Tinnitus. Diese Effekte sind als gering bzw. geringfügig einzustufen. Für den PT Kopfschmerz gibt es zum Analysezeitpunkt Woche 24 einen statistisch signifikanten Nachteil im Bedaquilin/BR-Arm, der als gering einzustufen ist. Der Unterschied ist zu den zwei weiteren Analysezeitpunkten statistisch nicht mehr signifikant. Bei allen anderen Auswertungen zu SOC und PT lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den beiden Armen. Zudem ergeben sich in der RCT C208 bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (nach SMQ) in allen drei untersuchten Analysezeiträumen Woche 24, 72 und 120 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass Patienten unter einer Therapie mit Bedaquilin/BR ein vergleichbares Sicherheitsprofil zeigen wie mit Placebo/BR. Dies bleibt konsistent zu allen Analysezeitpunkten und über alle beobachteten Analysezeiträume von Woche 24 bis zur finalen Analyse (bis zu Woche 120).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Ein indirekter Vergleich wird zur Darstellung des Zusatznutzens von Bedaquilin nicht durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie,

2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-48: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Zur Identifizierung nicht randomisierter vergleichender Studien werden einerseits die Literaturzitate aus der bibliographischen Literaturrecherche für randomisierte klinische Studien (s. 4.3.1.1.2) auf Einschlusskriterium E5 b gescreent, zusätzlich wird eine systematische

Literaturrecherche in den bibliographischen Datenbanken Embase und MEDLINE mit dem Suchfilter des Scottish Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN) für „Observational Studies“ (engl, Beobachtungsstudien) (7) durchgeführt und deren Ergebnisse und die Ergebnisse aus Cochrane CENTRAL gescreent. Dieser Ansatz für die systematische Literaturrecherche der nicht randomisierten Studien wird gewählt, um Studien mit möglichst hoher Qualität und Aussagesicherheit zu identifizieren.

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Tabelle 4-52: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-52 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien von Janssen-Cilag vor.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-52 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

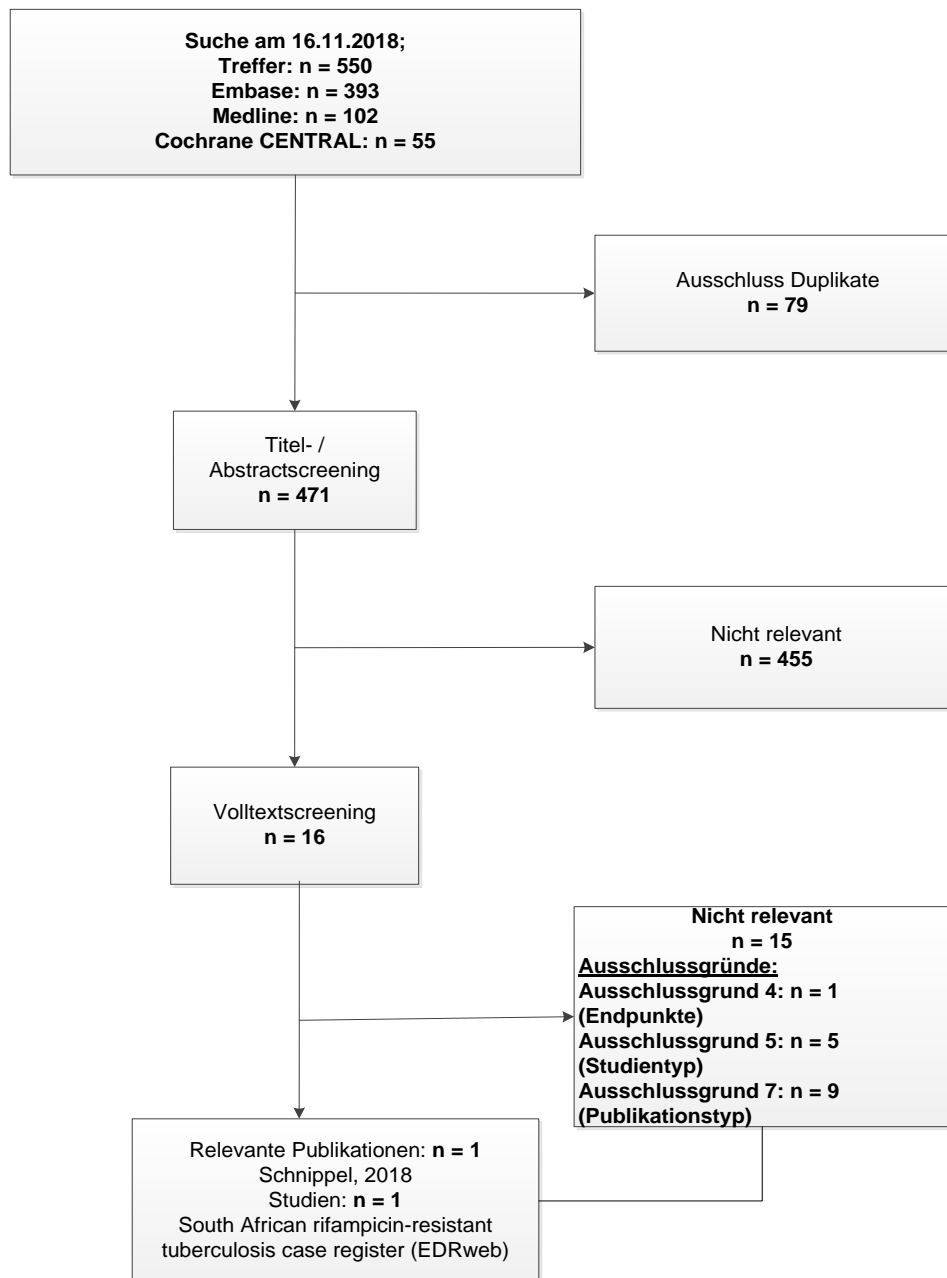


Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen Literaturrecherche wurde die vergleichende, retrospektive Südafrika-Kohorte als weitere Studie mit Bedaquilin identifiziert.

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NA				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse, NA: nicht vorhanden				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-54 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es werden keine vergleichenden nicht randomisierten Studien aus Studienregistern identifiziert. Die Angaben in der Tabelle 4-54 entsprechen dem Stand vom 03.12.2018.

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-55: Studienpool – Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat];)	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat];)	Publikation (ja/nein [Zitat];)
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Retro-spektive Kohortenstudie Südafrika	nein	nein	ja	nein	nein	ja (35)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Durch die systematische Literaturrecherche wird die nicht randomisierte, vergleichende, retrospektive Kohortenstudie Südafrika identifiziert, die ergänzend dargestellt wird.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Tabelle 4-56: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Retrospektive Kohortenstudie Südafrika (35)	Retrospektive, vergleichende Kohortenstudie des „South African rifampicin-resistant tuberculosis case register (EDRweb)“	Patienten zwischen 15 und 75 Jahren mit folgenden TB-Infektionen: Rifampicin-resistente TB Infektion; MDR-TB Infektion; XDR-TB (extensively drug resistant) Infektion, die zwischen Juli 2014 und März 2016 ihre Behandlung begonnen haben. Patienten ohne dokumentierte Rifampicin-resistenz und Patienten mit einer pre-XDR-TB wurden ausgeschlossen	Gesamtpopulation: Therapie mit Bedaquilin (n = 1.016) Therapie ohne Bedaquilin (n=18.601)	Beginn der Therapie bis zum finalen Therapieergebnis bzw. bis zum Zensurdatum (30.11.2017); alle Patienten wurden für mindestens 18 Monate nachbeobachtet	Südafrika Juli 2014 – November 2017	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben
BR: Sockeltherapie						

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Interventionen – Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Retrospektive Kohortenstudie Südafrika (35)	Bedaquilin/BR bzw. BR (gemäß FI (2))	NA
BR= Sockeltherapie, gemäß WHO Leitlinien (36)		

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen – XDR-TB Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre), ME (IQR)	Geschlecht w /m (%)	HIV-Status pos. / neg. (%)	Vorherige Behandlung mit Zweitlinien-TB Medikamenten (%)	Jahr des Therapiestarts
Retrospektive Kohortenstudie Südafrika						
Therapie mit Bedaquilin	273	36 (29-44)	114 w (41,8) 159 m (58,2)	182 pos. (66,7) 88 neg. (32,2) 3 NA (1,1)	83 (30,4)	2014: 22 (8,1) 2015: 186 (68,1) 2016: 65 (23,8)
Therapie ohne Bedaquilin	802	36 (28-44)	86w (48,1) 416 m (51,9)	548 pos. (68,3) 237 neg. (29,6) 17 NA (2,1)	222 (27,7)	2014: 264 (32,9) 2015: 461 (57,5) 2016: 77 (9,6)
IQR: Interquartilsabstand (engl. Interquartile Range), ME: Median, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, neg: negativ, pos: positiv						

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

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulationen MDR-TB und RR-TB– Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre), ME (IQR)	Geschlecht w /m (%)	HIV-Status pos. / neg. (%)	Vorherige Behandlung mit Zweitlinien-TB Medikamenten (%)	Jahr des Therapiestarts
Retrospektive Kohortenstudie Südafrika						
Therapie mit Bedaquilin	743	38 (31-46)	297 w (40,0) 446 m (60,0)	527 pos. (70,9) 207 neg. (27,9) 9 NA (1,2%)	94 (12,7%)	2014: 28 (3,8) 2015: 544 (73,2) 2016: 171 (23,0)
Therapie ohne Bedaquilin	17.799	36 (29-44)	7.861 w (44,2) 9.938 m (55,8)	13.146 pos. (71,0) 4.574 neg. (25,7) 589 NA (3,3%)	792 (4,5%)	2014: 5.514 (31,0) 2015: 10.001 (56,2) 2016: 2.284 (12,8)
IQR: Interquartilsabstand (engl. Interquartile Range), ME: Median, Min: Minimalwert, Max: Maximalwert, neg: negativ, pos: positiv						
¹ RR-TB und MDR-TB-Fälle können aufgrund der Diagnostik mittels XPERT MTB/RIF in Südafrika nicht voneinander getrennt werden. GENE XPERT ermittelt lediglich die Rifampicin-Resistenz, danach sind für eine Sicherstellung einer MDR-TB-Diagnose weitere Resistenztestungen notwendig (37).						

Studiendesign

Die vergleichende, retrospektive Kohortenstudie Südafrika basiert auf einer Auswertung des „South African rifampicin-resistant tuberculosis case register (EDRweb)“ (35).

Ziel dieser Studie ist es, das Gesamtüberleben (HR) von MDR-TB-Patienten, die Bedaquilin als Teil ihrer Behandlung erhalten, im Vergleich zu MDR-TB-Patienten, bei denen Bedaquilin nicht zum Einsatz kam, zu erfassen.

Es werden retrospektiv Daten aus dem EDRweb-Register erhoben und anschließend mit Daten des nationalen Sterberegisters abgeglichen, um eine hohe Validität der Todesfallmeldungen zu sichern.

Patientenpopulation

Es werden Patienten eingeschlossen, die zwischen 15 und 75 Jahren alt sind und im Zeitraum von Juli 2014 bis März 2016 eine Behandlung der MDR-TB begonnen haben. Patienten ohne eine dokumentierte Rifampicin-Resistenz und Patienten mit einer pre-extensiven arzneimittelresistenten Tuberkulose werden ausgeschlossen, um eine bessere Differenzierung der im folgenden beschriebenen Kohorten zu ermöglichen. Insgesamt werden Daten von 19.617 Patienten ausgewertet. Die eingeschlossenen Patienten werden in zwei Kohorten aufgeteilt: Patienten mit einer MDR-TB (inkl. Patienten mit einer RR-TB) und Patienten mit einer XDR-TB.

Beide Kohorten werden in diesem Dossier dargestellt, da im Rahmen der vorliegenden Studie auch für Patienten mit einer RR-TB größtenteils davon ausgegangen werden kann, dass bei diesen eine MDR-TB vorliegt: Die Resistenztestung in Südafrika erfolgt flächendeckend mittels Sputum-Schnelltest Xpert MTB/RIF, der eine schnelle Detektion von TB-Erregern sowie gleichzeitig die Untersuchung auf eine Rifampicin-Resistenz aus dem Sputum ermöglicht. So werden neben Patienten mit einer MDR-TB auch Patienten mit einer RR-TB erfasst. Die Patienten müssen jedoch zusätzlich entweder eine weitere Medikamentenresistenz, eine Unverträglichkeit gegenüber Medikamenten der Nicht-Standardtherapie oder eine Pneumonektomie oder Lobektomie in der Vergangenheit gehabt haben bzw. dafür infrage kommen. Daraus schließt sich, dass ein großer Anteil an Patienten in der RR/MDR-TB-Kohorte tatsächlich per Definition eine MDR-TB hat und somit Teil des Anwendungsgebietes von Bedaquilin ist. Wie hoch dieser Anteil ist, geht jedoch aus der Publikation nicht hervor. In beiden Kohorten (Patienten mit einer XDR-TB und Patienten mit einer RR/MDR-TB) werden die Patienten, die Bedaquilin als Teil ihrer Behandlung erhalten, mit den Patienten, deren Regime kein Bedaquilin enthält, verglichen.

Die Patienten mit einer XDR-TB entsprechen vollständig dem Anwendungsgebiet von Bedaquilin. Die Patienten mit einer RR/MDR-TB sind aufgrund der fehlenden Angabe zum Anteil der Patienten mit einer Rifampicin-Monoresistenz mit Unsicherheit belastet. Dennoch werden die Ergebnisse für beide Kohorten dargestellt. Die Ergebnisse aus der XDR-Kohorte sind die belastbareren und aussagekräftigeren Daten, um Erkenntnisse zur Mortalität von Bedaquilin im Anwendungsgebiet zu gewinnen.

Die Charakteristika der Patienten im Bedaquilin-Arm und im Vergleichsarm sind für beide Kohorten in Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59 dargestellt. Auf potentielle Störgrößen (wie z.B. Jahr des Behandlungsbeginns, Geschlecht, Alter, etc.) wird im Rahmen des Cox-Proportional Hazard-Modells adjustiert. Weitere Störgrößen sind aufgrund des nicht-randomisierten Studiendesigns nicht auszuschließen.

Studienzeitraum und Ablauf

Die Patienten werden gemäß dem Behandlungsstandard der WHO-Leitlinien 2011 behandelt. Bedaquilin ist seit Januar 2013 in fünf zentralisierten MDR/XDR-Tuberkulose-Krankenhäusern zugänglich und mit der Zulassung Ende 2014 wurde der weitere Zugang seit März 2015 ausgebaut. Die Behandlungsdauer von Bedaquilin erfolgt gemäß Fachinformation (2). Es werden 1.016 Patienten mit einem Therapieregime behandelt, welches Bedaquilin enthält, 18.601 Patienten bekommen ein Regime ohne Bedaquilin. Die Patienten, welche in die Analyse einfließen, sind für mindestens 18 Monate nachbeobachtbar.

Beide Kohorten werden in Bezug auf das Gesamtüberleben verglichen. Andere patientenrelevante Endpunkte werden in der Studie nicht untersucht.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die retrospektive Kohortenstudie Südafrika ist eine vergleichende nicht randomisierte Studie, die bereits Ergebnisse publiziert hat und Rückschlüsse auf das Gesamtüberleben unter Bedaquilin im Vergleich zu einer MDR-TB Behandlung ohne Bedaquilin zulässt. Die Studie beinhaltet das bisher größte Auswertungskollektiv von 273 Patienten mit einer XDR-TB, die mit Bedaquilin behandelt werden, und 1.016 Patienten mit einer RR/MDR-TB, die Bedaquilin erhalten. Die Studie erfolgt nach qualifizierten Standards im Rahmen eines elektronischen Registers. Aufgrund des Abgleichs mit dem nationalen Sterberegister Südafrika wird zusätzlich die externe Validität erhöht.

Aufgrund der Tatsache, dass die Studie ausschließlich in Südafrika durchgeführt wird, gibt es gewisse Limitationen bezüglich der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext: Es kann davon ausgegangen werden, dass der Versorgungsstandard von Patienten mit einer MDR-TB in Südafrika aufgrund der begrenzten Ressourcen niedriger ausfällt als in Deutschland. Weiterhin zeigen sich Unterschiede in der Patientenpopulation, so sind in der retrospektiven Kohortenstudie beispielsweise Komorbiditäten wie HIV stark ausgeprägt und es werden Jugendliche ab 15 Jahren eingeschlossen, die nicht von dem Anwendungsgebiet von Bedaquilin erfasst sind. Der Anteil der Patienten ab 15 Jahren wird in der Publikation (35) nicht explizit genannt. Das mediane Alter der Patienten mit einer XDR-TB beträgt in beiden Armen 36 Jahre, 75% der Patienten sind älter als 29 Jahre (1. IQR= 29), siehe Tabelle 4-58.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse beider Kohorten ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse der XDR-TB-Kohorte sind aufgrund der bisher größten untersuchten Population, der Aktualität, des Studiendesigns und des patientenrelevanten Endpunktes „Gesamtüberleben“ im Besonderen relevant für Deutschland.

4.3.2.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Retrospektive Kohortenstudie Südafrika	ja	unklar	nein	nein	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Die retrospektive Kohortenstudie Südafrika hat aufgrund der fehlenden Verblindung und der retrospektiven Erhebung ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- überleben	Heilung (WHO- Definition)	Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit
Retro- spektive Kohortenstu- die Südafrika	ja	nein	nein	nein	nein

4.3.2.2.3.1 Gesamtüberleben – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
Retro- spektive Kohorten- studie Südafrika	<p>Das Gesamtüberleben ist primärer Endpunkt der retrospektiven Datenauswertung von Routinedaten. Es handelt sich hier um eine retrospektive Datenerhebung mit dem Ziel ein Hazard Ratio für das Gesamtüberleben von Patienten, die Bedaquilin erhalten haben verglichen mit Patienten, die ohne Bedaquilin therapiert wurde, zu bestimmen.</p> <p>Es werden alle Todesfälle jeglicher Ursache, die über das EDRweb-Register (als finales Behandlungsergebnis) berichtet werden, herangezogen. Diese Todesfälle werden mit den Daten des nationalen Südafrika-Vitalstatistik-Registers (betrieben durch das Innenministerium) abgeglichen und ergänzt. Das Vitalregister berichtet mehr als 80% aller Todesfälle in Südafrika (35).</p> <p>Die belastbarere Analyse basiert auf der Auswertung des Gesamtüberlebens für die Subpopulation der Patienten mit einer XDR-TB. Die Ergebnisse für die Patienten mit einer RR-/MDR-TB werden ebenfalls dargestellt.</p>

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

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

Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für Gesamtüberleben – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Retrospektive Kohortenstudie Südafrika	nein	NA	ja	nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie, daher ist eine Verblindung des Endpunkterhebers nicht vorgesehen. Das ITT-Prinzip wird nicht umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Der Endpunkt Tod jeglicher Ursache, ist ein objektiver Endpunkt, der für die Analyse des Gesamtüberlebens zu Grunde liegt. Durch den Abgleich mit dem Südafrikanischen Vitalregister, erlangt der Endpunkt eine weitere, externe Validität.

Ein Verzerrungspotenzial zu Ungunsten von Bedaquilin ist nicht auszuschließen, da der Anteil an Patienten, die Bedaquilin erhalten und im Vitalregister geführt werden, höher ist (76,1%) als der Anteil an Patienten, die kein Bedaquilin erhalten und im Vitalregister geführt werden (67,5%). Demnach besteht für Todesfälle im Bedaquilin-Arm eine höhere Wahrscheinlichkeit, durch den ergänzenden Abgleich mit dem Vitalregister identifiziert zu werden. Somit ist eine Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben zu Ungunsten von Bedaquilin möglich.

Trotz des möglichen Verzerrungsaspektes wird für den Endpunkt Gesamtüberleben von einem geringen Verzerrungspotential ausgegangen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Mortalität ein objektiver und solider Endpunkt ist.

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

Für die Patienten der retrospektiven Kohortenstudie Südafrika ist das Gesamtüberleben in Tabelle 4-64 dargestellt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für das Gesamtüberleben - - nicht randomisierte vergleichende Studien

Therapie mit Bedaquilin n/N (%)	Therapie ohne Bedaquilin n/N (%)	Therapie mit Bedaquilin vs. Therapie ohne Bedaquilin			
		OR* [95%-KI]; p-Wert	RR* [95%-KI]; p-Wert	RD (%) * [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert
Patienten mit einer XDR-TB					
40/273 (14,7)	316/802 (39,4)	0,264* [0,18; 0,38]; p<0,001	0,372* [0,28; 0,50]; p<0,001	-0,248* [-0,30; 0,19]; p<0,0001	0,26 [0,18; 0,38]; p<0,0001
Patienten mit einer RR/MDR-TB					
88/743 (11,8)	4.296/17.799 (24,1)	0,422* [0,34;0,53]; p<0,001	0,491* [0,40; 0,60]; p<0,001	-0,123* [-0,15 -0,10]; p<0,0001	0,35 [0,28 – 0,46]; p<0,0001
*: eigene Berechnung (von OR, RR und RD); alle anderen Angaben gehen aus der Publikation (35) hervor. Für die Berechnung des HR wird als Startdatum das Datum definiert, an dem die MDR-Therapie gestartet wird. Die Berechnung des HR erfolgt in der Publikation auf Basis einer Grundgesamtheit von 1.054 für die Patienten mit einer XDR-TB bzw. von 18.249 für die Patienten mit einer RR/MDR-TB. Dies weicht von den in der Tabelle 2 der Publikation berichteten absoluten Zahlen ab, die für die Berechnung der OR und RR zu Grunde gelegt werden (1.075 bzw. 18.542) Der Unterschied in den Grundgesamtheiten liegt bei weniger als 2%.(38) Quelle: (35)					

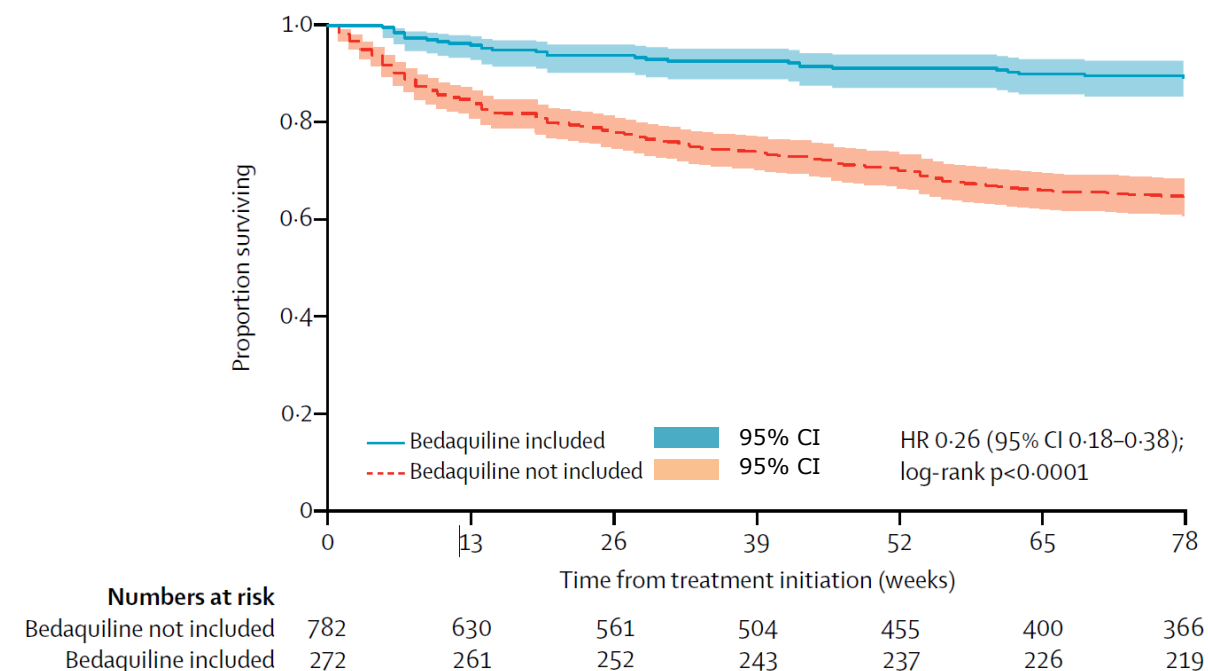


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit einer XDR-TB nach Behandlung mit/ohne Bedaquilin

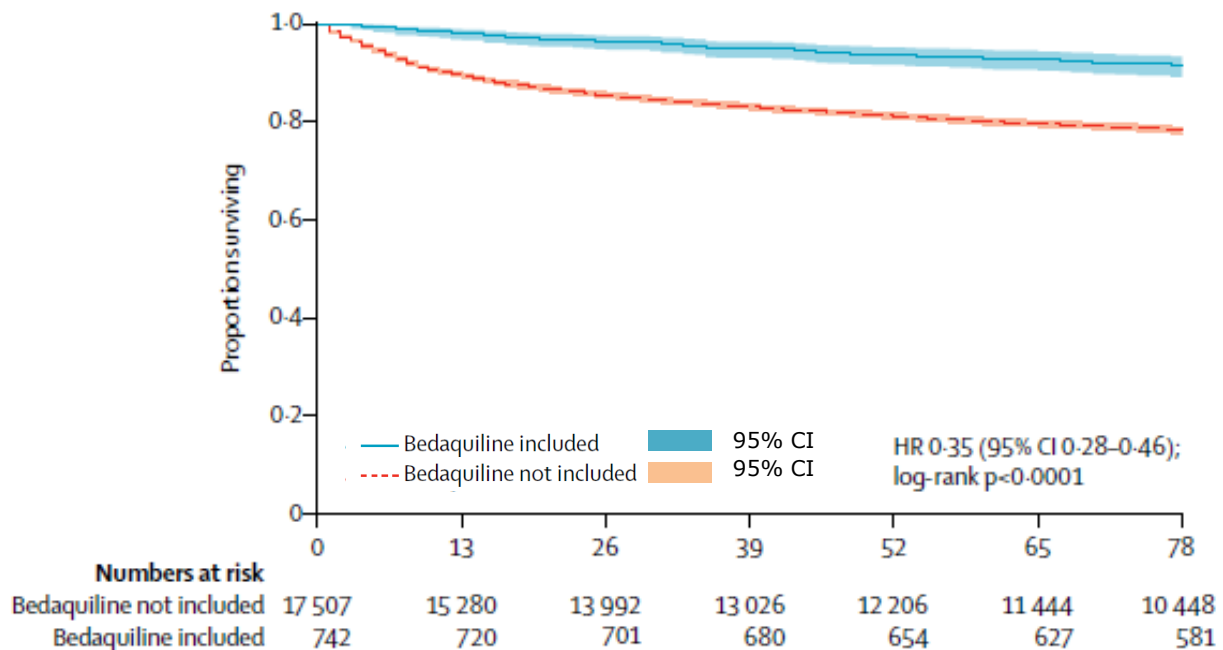


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit einer RR/MDR-TB nach Behandlung mit/ohne Bedaquilin

Bei Patienten mit einer XDR-TB, die eine Therapie mit Bedaquilin erhalten, ist das Risiko zu versterben um 74% reduziert gegenüber Patienten, deren Therapie kein Bedaquilin enthält (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,18; 0,38]; $p < 0,0001$).

Gleich gerichtete Effekte lassen sich auch in der ergänzend angeführten Population mit einer RR/MDR-TB erkennen. Hier ist das Mortalitätsrisiko im Bedaquilin-Arm um 65% reduziert.

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

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

Nicht zutreffend, da keine weiteren Endpunkte für relevante Population verfügbar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Tabelle 4-65: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TMC207-TiDP13-C209 (C209)	ja	ja	abgeschlossen	120 Wochen	TMC207/BR
TMC207 TBC3001 (C3001)	nein*	ja	abgeschlossen	120 Wochen	TMC207/BR
TMC207-C202 (C202)	ja	ja	abgeschlossen	7 Tage	Arm 1: 25 mg TMC207 Arm 2: 100 mg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					TMC207 Arm 3: 400 mg TMC207 Arm 4: 600 mg Rifampin Arm 5: 300 mg Isoniazid
TMC207TBC2001	nein	ja	laufend	bis 102 Wochen	TMC207/BR
TMC207TBC- C4001	nein	ja	laufend	240 Wochen	TMC207/BR
TMC207TBC- C4002	nein	ja	laufend	240 Wochen	TMC207/BR
*: Die Studie C3001 ist Teil des RMP					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-65 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-65 haben den Stand vom 03.12.2018.

Ergänzend zu der Evidenz aus den systematischen Literaturrecherchen für RCT und vergleichenden nicht randomisierten Studien werden die Ergebnisse der einarmigen zulassungsbe gründenden Studie C209 und der Studie C3001, die Teil des RMP ist, herangezogen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-65 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C202	Dosisfindungsstudie, kein Einsatz von Bedaquilin gemäß aktueller FI
TMC207TBC2001	Es liegt noch kein Studienbericht vor.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TMC207TBC-C4001	Es liegt noch kein Studienbericht vor.
TMC207TBC-C4002	Es liegt noch kein Studienbericht vor.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Eine systematische Literaturrecherche erfolgt für RCT und für vergleichende nicht randomisierte Studien.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-67: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-67 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-68: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
C209	ja	ja	nein	ja (39)	ja (NCT00910871) (40)	ja (41)
C3001	nein	ja	nein	ja (42)	ja (NCT01464762) (43)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

Als nicht randomisierte, einarmige Studien werden die zulassungsbegründende Studie C209 und die Studie C3001, die Teil des RMP ist, ergänzend dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-69: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
C209	offene, einarmige, multi-zentrische, klinische Phase-2-Studie,	Erwachsene mit pulmonaler MDR-TB einschließlich XDR-TB	Arm 1: TMC207/BR (n= 205)	<u>Studiendauer gesamt:</u> Bis zu 120 Wochen <u>Screening:</u> Eine Woche und anschließend eine Woche Auswaschphase für Patienten, die Rifamycin haltige Medikamente einnahmen (um Arzneimittel-Interaktionen zu vermeiden) <u>Intensive Phase:</u> 24 Wochen intensive Behandlungsphase mit Bedaquilin/BR <u>Behandlungsphase mit BR:</u> Fortführung der BR bis zu 96 Wochen <u>Behandlungsfreie Phase:</u> Nachbeobachtungsphase bis zu Woche 120	Asien, China, Osteuropa, Südafrika, Südamerika August 2009 – Februar 2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf; <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Gesamtüberleben; Heilung; SUE; UE, die zum Therapieabbruch führten; Schwere UE \geq Grad 3; SMQ (Akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse / Myopathie, Schwere Ereignisse der Haut, Torsades de Pointes / QT Verlängerung, Lebererkrankungen)

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

C3001	Early Access-Programm; einarmig, multi-zentrisch	Erwachsene Patienten mit einer XDR- oder pre-XDR TB Infektion mit mit begrenzten bis keinen Behandlungsoptionen	Arm 1: Bedaquilin + BR (n=57)	<u>Intensive Phase:</u> 24 Wochen intensive Behandlungsphase mit Bedaquilin/BR <u>Follow-Up-Phase</u> 96 Wochen Follow-Up nach der letzten verabreichten Bedaquilin-Gabe (beinhaltet die Gabe von BR)	Russland und Litauen 11.Januar 2012 – 1.Dezember 2016	<u>Primärer Endpunkt:</u> Bereitstellung von Bedaquilin <u>Sekundäre patientenrelevante Endpunkte:</u> SUE; UE, die zum Therapieabbruch führten; UE Grad 3/4; SMQ (Akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse / Myopathie, Schwere Ereignisse der Haut, Torsades de Pointes / QT Verlängerung, Lebererkrankungen)
BR: Sockeltherapie, bestehend aus mindestens drei Arzneimitteln, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwere unerwünschte Ereignisse, SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen						

Tabelle 4-70: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	TMC207/BR	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
C209	2 Wochen tgl. 400 mg TMC207/BR (gemäß FI (2)) + 22 Wochen 3x wöchentlich 200 mg TMC207/BR (gemäß FI (2)) + 96 Wochen MDR-TB Behandlung mit BR	
C3001	2 Wochen tgl. 400 mg TMC207/ BR (gemäß FI (2)) + 22 Wochen 3x wöchentlich 200 mg TMC207/BR (gemäß FI (2)) + 96 Wochen MDR-TB Behandlung mit BR	

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

Tabelle 4-71: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)	Ethnizität 1=Hispanoamerikaner/ Lateinamerikaner 0=nicht 1 n (%)	Land C=China; E=Estland; F= Frankreich; K=Korea; L=Litauen; P=Peru; Ph=Philippinen; R=Russland; S=Südafrika; Th=Thailand; T=Türkei; U=Ukraine n (%)	Gepoolte Zentren A =Asien, andere; C= China; O= Osteuropa; S= Südafrika; S.A.= Südamerika n (%)
C209, mITT-Population						
TMC207/BR	205	35 (ME)	73 w (35,6) 132 m (64,4)	1= 13 (6,3%) 0= 192 (93,7%)	C= 50 (24,4); E= 5 (2,4); K= 20 (9,8); L= 10 (4,9), P= 13 (6,3); Ph= 5 (2,4); R=6 (2,9); S= 70 (34,1); Th= 6 (2,9); T=7 (3,4); U=13 (6,3)	A= 31 (15,1); C= 50 (24,4); O=41 (20,0); S= 70 (34,1); S.A.= 13 (6,3)
C3001, ITT-Population						
TMC207/ BR	57	28 (ME)	33 w (57,9) 24 m (42,1)	0=57 (100)	L= 3 (5,3) R= 54 (94,7)	NV
¹ Ein Patient hatte keine pulmonale TB, ME: Median, MW: Mittelwert, w: weiblich, m: männlich, NV: nicht verfügbar Quelle: CSR 209 (39), CSR 3001 (39, 42)						

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

Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitsspezifische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	HIV-Status pos. / neg. (%)	Kavernen		Ausmaß der Resistenz von <i>M. tuberculosis</i>		Vorherige Behandlung mit Zweitlinien-TB Medikamenten				
			≥ 2 cm in beiden Lungen (%)	≥ 2 cm in einer Lunge (%)	keine Kavernen oder < 2cm (%)	MDR-TB (%)	nein (%)	ja (%)			
C209, mITT-Population											
TMC207/ BR	205	8 pos. (4,0) 190 neg. (96,0)	≥ 2 cm in beiden Lungen 27 (13,2)	≥ 2 cm in einer Lunge 108 (52,7)	keine Kavernen oder < 2cm 70 (34,1)	205 MDR-TB (100):	○ 31 MDR-TB (15,1) ¹	○ 93 MDR _{H&R} ² -TB (45,4)	○ 44 pre-XDR-TB (21,5)	○ 37 XDR-TB (18,0)	28 nein (13,7) 177 ja (86,3)
C3001, ITT-Population											
TMC207/ BR	57	0 pos. 57 neg. (100)	NA			57 MDR-TB (100)	○ 27 pre-XDR-TB (47,4)	○ 30 XDR-TB (52,6)		4 nein (7,0) 53 ja (93,0)	
¹ Für 31 Patienten (15,1%) der mITT Population liegen keine Ergebnisse der zentral durchgeführten Arzneimittelempfindlichkeitstests zu Baseline vor. Diese Patienten werden aufgrund ihrer medizinischen Vorgeschichte und vorherigen Tests, die eine Resistenz gegenüber INH und RMP bestätigten, als MDR-Patienten eingestuft. ² MDR-TB ohne pre-XDR und XDR-TB. pos.: positiv, neg.: negativ Quelle: CSR 209 (39), CSR 3001 (39, 42)											

Die für die Zulassung erforderlichen nicht randomisierten Studien, bestehend aus der einarmigen, nicht randomisierten, klinischen Phase-2-Studie C209 und dem Early Access Programm (EAP) C3001 werden als weitere Evidenz ergänzend zur Bewertung des Zusatznutzens von Bedaquilin dargestellt.

C209

Die C209-Studie ist eine einarmige, offene, klinische Phase-2-Studie, welche die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bedaquilin als Teil eines individualisierten MDR-TB Behandlungsschemas bei Patienten mit pulmonaler MDR-TB evaluiert. Die Patientenpopulation besteht zu 86,3% aus Patienten, die bereits Therapien gegen MDR-TB erhalten haben oder eine extensiv-resistente TB (XDR-TB) aufweisen. Die untersuchte Studienpopulation umfasst Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate positiv für eine MDR-TB diagnostiziert wurden.

Die Intention-To-Treat (ITT) Population umfasst alle Patienten (n=233), die mindestens eine Gabe von Bedaquilin erhalten haben.

Die modifizierte Intent-to-treat (mITT)-Population wird als Teilmenge der ITT definiert exklusive Patienten

- mit Arzneimittel-empfindlicher Tuberkulose (DS-TB), basierend auf den Ergebnissen der Resistenztests vor der Eingangsuntersuchung (n=3; 1,3%) und / oder
- deren MGIT Ergebnisse nicht für die primäre Wirksamkeitsbewertung zulässig sind, d. h. Patienten, die kein positives MGIT-Ergebnis bei Screening und / oder Baseline haben (n=25; 10,7%).

Insgesamt werden in die mITT-Population 205 Patienten mit einer MDR-TB (definiert als Resistenz mindestens gegenüber Rifampicin und Isoniazid) eingeschlossen, von diesen sind 44 mit einem pre-XDR-Stamm und 37 mit einem XDR-Stamm infiziert. Für 31 Patienten liegen keine Angaben des Zentrallabors zur Resistenz vor. Aufgrund der Vorgeschichte werden diese Patienten vom lokalen Labor als MDR-TB-Patienten eingestuft. (39)

Die Patienten erhalten Bedaquilin für 24 Wochen in Kombination mit einer individuellen Sockeltherapie (BR) von antibakteriellen Medikamenten zur Behandlung von TB nach nationalen und internationalen Richtlinien, die bei der Erstuntersuchung ausgewählt werden. Die Dosierung von Bedaquilin beträgt 400 mg einmal täglich für die ersten zwei Wochen und 200 mg drei Mal pro Woche für die folgenden 22 Wochen.

Nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin erhalten alle Patienten weiterhin ihr BR unter der Beobachtung ihres Arztes und in Übereinstimmung mit den nationalen TB-Programm (NTP)-Behandlungsrichtlinien. Alle Patienten werden für 24 Monate nach der letzten Einnahme von Bedaquilin nachbeobachtet. Patienten, die vorzeitig ausscheiden (mit Ausnahme derjenigen, die ihre Zustimmung zurückziehen), werden ebenfalls für diesen Zeitraum oder bis zur letzten Nachbeobachtung des letzten Patienten in der Studie verfolgt. Die

Ärzte werden aufgefordert, Informationen über das Überleben / klinische Ergebnis dieser Patienten durch die gesamte Nachbeobachtungsphase etwa alle sechs Monate einzureichen.

Die relevante Analyse zur Mortalität wird basierend auf der ITT-Population durchgeführt, die Ergebnisse zur mITT werden ergänzend dargestellt. Auch für die Bewertung der Sicherheit wird als Datenbasis die ITT-Population herangezogen.

Für die Analyse der Wirksamkeit wird die mITT-Population herangezogen, da diese der Zulassung in Deutschland entspricht. Der primäre Endpunkt der Studie Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (engl. time to sputum culture conversion) und der Endpunkt Heilung gemäß Definition der WHO aus den Jahren 2008 und 2013 werden folgendermaßen in der mITT-Population analysiert: Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) (im CSR: "Endpoint") dargestellt. Die finale Analyse (bis zu Woche 120) umfasst das zuletzt beobachtete Ergebnis eines Patienten, welches ein Patient nach seiner Baseline-Untersuchung hat. Der letztmögliche Beobachtungszeitpunkt ist Woche 120 (39).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie C209 umfasst eine heterogene Patientenpopulation mit Patienten aus Asien, Südafrika, Osteuropa und Südamerika. Diese Population ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da ein Großteil der Patienten, die in Deutschland an einer MDR-TB leiden, im Ausland geboren sind (28).

Um die in der Studie untersuchten Patientencharakteristika für Patienten in Deutschland zu vergleichen, wird eine Publikation des Nationalen Referenzzentrums aus Borstel herangezogen. Die Publikation umfasst Patientencharakteristika aus einer Stichprobe von 30 Patienten, die in den Jahren von 2014 bis 2016 mit Bedaquilin behandelt wurden und zeigt, dass die Patienten vergleichbare Charakteristika wie in der Studie C209 aufweisen (29). Das mediane Alter der Patienten mit einer MDR-TB in Deutschland betrug 29,5 Jahre. Patienten in der Studie C209 haben ein medianes Alter von 35 Jahren. 63% der Patienten in Deutschland waren männlich, gegenüber 64,4% der Patienten in der Studie C209. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

C3001

Bei der Studie C3001 handelt es sich um ein Early Access-Programm (EAP), das einen frühen Zugang für Patienten mit einer pre-XDR-Tuberkulose oder XDR-Tuberkulose mit Bedaquilin ermöglicht.

Ziel eines EAP ist es Patienten, die begrenzte bis keine Behandlungsoptionen mehr haben und nicht geeignet sind oder nicht die Möglichkeit haben, an anderen Studien mit Bedaquilin teilzunehmen, den frühen Zugang zu Bedaquilin bis zur kommerziellen Verfügbarkeit zu ermöglichen. Ein weiteres Ziel der C3001-Studie ist die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin/BR.

Es werden 57 Patienten aus drei Zentren in Russland und aus einem Zentrum in Litauen

eingeschlossen. 27 (47%) Patienten haben eine pre-XDR-TB und 30 (53%) eine XDR-TB. Zu Wochen 120 haben 43 der Patienten die Studie beendet und 14 Patienten abgebrochen.

Die Patienten erhalten Bedaquilin für 24 Wochen in Kombination mit einer vom Prüfarzt ausgewählten Sockeltherapie (BR) nach nationalen Richtlinien. Die Sockeltherapie muss aus mindestens drei Medikamenten bestehen, auf die das MTB-Isolat – basierend auf den vorherigen Ergebnissen der Resistenztestung bzw. der Behandlungshistorie – mit hoher Wahrscheinlichkeit anspricht. Die Dosierung von Bedaquilin beträgt 400 mg einmal täglich für die ersten zwei Wochen und 200 mg 3 Mal pro Woche für die folgenden 22 Wochen.

Nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin erhalten alle Patienten weiterhin ihr BR für bis zu 96 Wochen unter der Beobachtung ihres Arztes / des lokalen Krankenhauses und in Übereinstimmung mit den nationalen TB-Programm (NTP) Behandlungsrichtlinien.

Patienten, die vorzeitig ausscheiden (mit Ausnahme derjenigen, die ihre Zustimmung zurückziehen), werden zur Erhebung von Überlebensdaten bis zum Ende der Studie im jeweiligen Land nachverfolgt. Die Ärzte werden aufgefordert, Informationen über das Überleben / klinische Ergebnis dieser Patienten durch die gesamte Nachbeobachtungsphase etwa alle sechs Monate einzureichen.

Mortalität und Sicherheit werden für die ITT-Population analysiert. Es wird die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt, welche die Daten des letzten Kontaktes, spätestens zum 01. Dezember 2016, beinhaltet (39).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie C3001 umfasst Patienten aus Russland und Litauen. Diese Population ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da ein Großteil der Patienten, die in Deutschland an einer MDR-TB leiden, aus den Neuen Unabhängigen Staaten (NUS) der ehemaligen Sowjetunion stammen. Nur 1% der Patienten mit einer MDR-TB stammt aus Deutschland (28).

Um die in der Studie untersuchten Patientencharakteristika für Patienten in Deutschland zu vergleichen, werden Patientencharakteristika aus einer Stichprobe von 30 Patienten, die in den Jahren von 2014 bis 2016 mit Bedaquilin behandelt wurden, herangezogen (29). Diese zeigt, dass das mediane Alter der Patienten mit einer MDR-TB in Deutschland 29,5 Jahre betrug gegenüber Patienten in der Studie C3001, deren medianes Alter bei 31,2 Jahren lag. Es kann von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Heilung (WHO-Definition)	Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit
C209	ja	ja	ja	nein	ja
C3001	ja	nein	nein	nein	ja

4.3.2.3.3.1 Mortalität – Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung der Mortalität – des Gesamtüberlebens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C209	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Patienten, deren Lebensstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt ist, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie leben, zensiert. Bei Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrechen und ihre Einwilligung zur Erhebung des Gesamtüberlebens geben, wird der Lebensstatus alle sechs Monate abgefragt. Studienabbrecher, welche die Einwilligung zur Nachverfolgung ablehnen, werden zum Zeitpunkt des Studienaustrittes zensiert. Die Gesamtrate der Todesfälle ist definiert als alle Todesfälle, die im Rahmen der Studie und der Langzeitbeobachtung des Überlebens bei den Studienabbrechern erfasst werden.</p> <p>Die Ergebnisse basieren auf der finalen Analyse (bis zu Woche 120) (im CSR als „Endpoint“ beschrieben), d.h. auf der letzten zur Verfügung stehenden Auswertung nach Baseline (unabhängig von der Phase) und maximal bis zu Woche 120, und werden deskriptiv dargestellt. Die Analysen werden für die ITT-Population und die mITT-Population durchgeführt.</p>
C3001	<p>Die Gesamtrate der Todesfälle ist definiert als alle Todesfälle, die im Rahmen der Studie und der Langzeitbeobachtung des Überlebens bei den Studienabbrechern erfasst werden.</p> <p>Die Ergebnisse basieren auf der finalen Analyse und werden deskriptiv dargestellt. Die Analysen werden für die Gesamt-Population durchgeführt.</p>

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

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C209	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
C3001	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

In der Studie C209 sind die Endpunkterheber nicht adäquat verblindet. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Die Studie C209 ist eine nicht-kontrollierte Studie. Das Fehlen einer Kontrollgruppe führt dazu, dass das Verzerrungspotential auf Studienebene und Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Die Studie C3001 ist ebenfalls eine nicht-kontrollierte, einarmige Studie. Das Fehlen einer Kontrollgruppe führt dazu, dass das Verzerrungspotential auf Endpunkt- und Studienebene als hoch einzustufen ist.

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse zur Mortalität in der Studie C209

Studie C209				
	N	n	Anteil (%)	Auswertungskollektiv
TMC207/BR	233	16	6,9	ITT-Population
TMC207/BR	205	14	6,8	mITT-Population

BR: Sockeltherapie (engl. Background Regime)
 ITT: Intention To Treat, mITT: modifizierte ITT-Population, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe, die Auswertung wird für die finale Analyse (bis zu Woche 120) durchgeführt; In diese Analyse werden ebenfalls Patienten eingeschlossen, die im Rahmen der Langzeitbeobachtung des Überlebens nachverfolgt werden.
 Quelle: Finaler CSR C209 (39)

In der Studie C209 beträgt die Rate der Todesfälle 6,9% in der ITT-Population bzw. 6,8% in der mITT-Population.

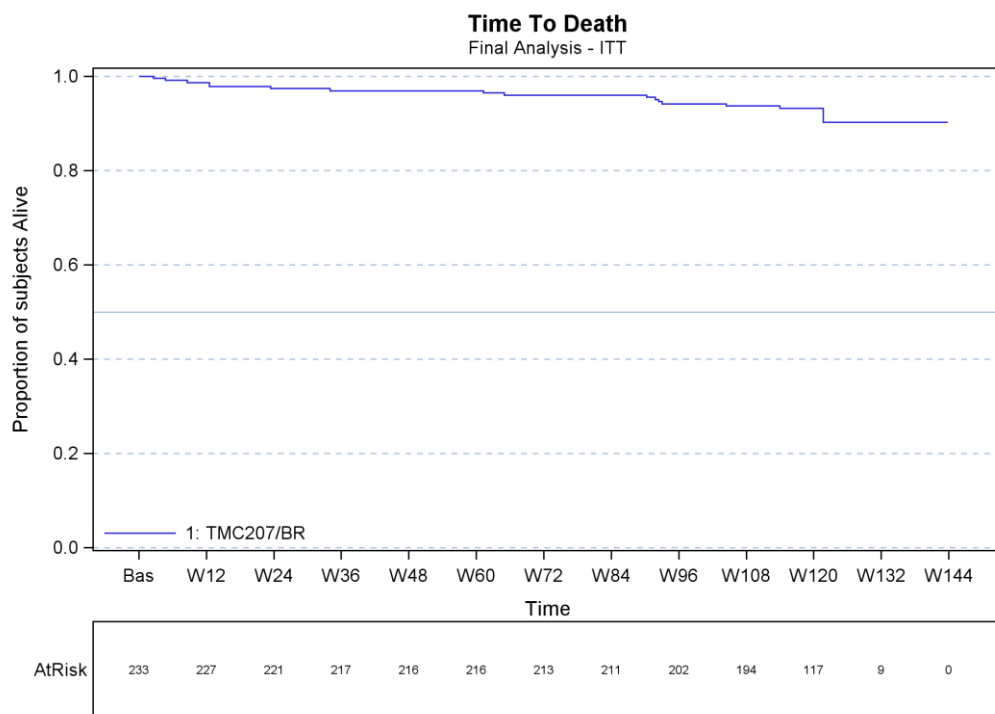


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der C209

Die mediane Zeit bis zum Tod liegt bei den verstorbenen Patienten bei 443 Tagen nach Baseline.

Im folgenden Text werden die in der Studie C209 aufgetretenen Todesfälle ausführlich beschrieben und in der Übersicht in der Tabelle 4-77 zusammengefasst.

Todesfälle innerhalb der doppelblinden, randomisierten, 24-wöchigen intensiven Phase mit Bedaquilin/BR

Drei Patienten starben innerhalb der 24-wöchigen doppelblinden, randomisierten Studienphase (intensive Phase). Zwei der Patienten verstarben aufgrund ihrer Grunderkrankung Tuberkulose, ein Patient starb an einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Bei keinem der drei Patienten wurde Erregerfreiheit nachgewiesen. Nach Auffassung der Prüfarzte bestand bei allen drei Todesfällen kein kausaler Zusammenhang mit Bedaquilin; bei einem dieser drei Patienten war ein Zusammenhang mit BR unsicher.

Todesfälle innerhalb der 96-wöchigen Kontinuitätsphase (Fortführung der Sockeltherapie) ohne Bedaquilin

Sieben Patienten starben in der 96-wöchigen Kontinuitätsphase, in der die Sockeltherapie fortgeführt wurde. Bei zwei der Patienten sind Therapieunterbrechungen über 14 Tage bekannt. Ein Patient verstarb an den Auswirkungen der Grunderkrankung Tuberkulose, fünf Patienten verstarben an anderen Krankheiten, die die Lunge betreffen (respiratorische Insuffizienz,

Pneumonie, Hypertonie, Lungeninfektion und Hämoptoe). Ein Patient starb aufgrund von Herzversagen. In allen Fällen gab es nach Auffassung der Prüferärzte keinen kausalen Zusammenhang mit Bedaquilin/BR.

Todesfälle innerhalb der behandlungsfreien Phase (Follow-Up-Phase) ohne Studienmedikation

Zwei Patienten starben innerhalb der behandlungsfreien Phase. Ein Patient war erregerefrei im Auswurf; beide Patienten starben an Auswirkungen der Grunderkrankung Tuberkulose. Die Todesfälle hatten nach Auffassung der Prüferärzte keinen kausalen Zusammenhang mit Bedaquilin/BR.

Todesfälle innerhalb der Langzeitbeobachtung des Überlebens der Studienabbrecher

Für die Gesamtbetrachtung der Todesfälle wurden neben den Patienten, die die Studie regulär beendeten, auch die Überlebensdaten der Studienabbrecher herangezogen.

Innerhalb der Langzeitbeobachtung des Überlebens der Studienabbrecher starben vier Patienten. Bei allen Patienten war die Todesursache eine TB-verwandte Erkrankung. Bei zwei der Patienten wurde Erregerefreiheit im Auswurf nachgewiesen. Bei drei der vier Patienten bestand nach Auffassung der Prüferärzte kein kausaler Zusammenhang mit Bedaquilin/BR, bei einem Patienten wurde der Zusammenhang als unwahrscheinlich eingestuft.

Zusammenfassung der Todesfälle

Insgesamt wurden 16 Todesfälle beobachtet. 14 dieser Todesfälle standen nach Auffassung der Prüferärzte nicht im kausalen Zusammenhang mit Bedaquilin. Bei zwei der Patienten wurde ein kausaler Zusammenhang mit Bedaquilin von den Prüferärzten als unwahrscheinlich eingestuft.

Tabelle 4-77: Weitere Informationen zu den Todesfällen in der C209

Studienphase	Kodierung der Patienten [#]	Einnahmedauer TMC207/BR	Tod nach Ende der letzten Einnahme von TMC207 (Tage)	Therapiepausen oder fehlende Compliance*	Erregerfreiheit im Auswurf (Ansprecher)	Todesursache	Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation
Intensive Phase 24-wöchige Behandlung mit TMC207/BR oder Placebo/BR	1	62	27	ja	nein	Tuberkulose	nein
	2	22	12	ja	nein	Nierenfunktionsbeeinträchtigung	unwahrscheinlich für TMC207, möglich für BR
	3	vollständig	288	ja	nein	Tuberkulose	nein
96-wöchige Behandlungsphase mit BR	4	44	45	ja	nein	Tuberkulose	nein
	5	vollständig	476	ja	nein	Respiratorische Insuffizienz	nein
	6	vollständig	262	nein	ja	Kongestive Herzinsuffizienz	nein
	7	vollständig	685	NV	nein	Pneumonie	nein
	8	vollständig	473	NV	nein	Hypertonie	nein

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

Studienphase	Kodierung der Patienten [#]	Einnahmedauer TMC207/BR	Tod nach Ende der letzten Einnahme von TMC207 (Tage)	Therapiepausen oder fehlende Compliance*	Erregerfreiheit im Auswurf (Ansprecher)	Todesursache	Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation
	9	vollständig	71	NV	ja	Lungeninfektion	nein
	10	vollständig	479	NV	ja	Hämoptoe	nein
Follow-Up-Phase ohne Behandlung	11	vollständig (170)	463	ja	nein	Tuberkulose	nein
	12	vollständig	632	ja	ja	Tuberkulose	nein
Studienabbrecher	13	vollständig (167)	≥599	ja	ja	TB-Verwandte Erkrankung	nein
	14	vollständig (144)	178	ja	nein	Tb-Verwandte Erkrankung	nein
	15	7	244	nein	nein	TB-Verwandte Erkrankung	nein
	16	61	≤29	nein	nein	TB-verwandte Erkrankung	unwahrscheinlich
[#] : Der hier verwendete Patientenschlüssel verweist im Volltext auf die vollständigen Patientennummern; NV: nicht verfügbar Quelle: CSR C209 (39, 42), C209 Patientenschlüssel (44)							

Tabelle 4-78: Ergebnisse zur Mortalität in der Studie C3001

	N	n	Anteil (%)
Bedaquilin/BR	57	4	7,0

n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe, die Auswertung wird für die finale Analyse (bis zu Woche 120) durchgeführt;
Quelle: CSR C3001 (42)

Insgesamt verstarben in der Studie C3001 vier Patienten (7,0%). In diese Analysen werden ebenfalls Patienten eingeschlossen, die im Rahmen der Langzeitbeobachtung des Überlebens nachverfolgt wurden. Alle Todesfälle traten erst nach der 24-wöchigen intensiven Behandlungsphase mit Bedaquilin auf.

Die aufgetretenen Todesfälle werden nachfolgend dargestellt.

Todesfälle innerhalb der 96-wöchigen Kontinuitätsphase (Fortführung der Sockeltherapie) ohne Bedaquilin

Zwei Patienten starben während der Fortführung der Behandlung mit BR (beide aufgrund einer pulmonalen Blutung). Bei beiden Todesfällen gab es nach Auffassung der Prüferärzte keinen kausalen Zusammenhang mit Bedaquilin. Die Todesfälle wurden als tuberkulosebedingte Todesfälle eingestuft; bei diesen Patienten konnte zuvor bei der letzten Visite keine Erregerfreiheit im Auswurf nachgewiesen werden.

Todesfälle innerhalb der behandlungsfreien Phase (Follow-Up-Phase) ohne Studienmedikation

Ein Patient starb während der Follow-Up-Phase nach Beendigung der Gesamt-Behandlungsphase (aufgrund eines akuten Myokardinfarktes). Es gab nach Auffassung der Prüferärzte keinen kausalen Zusammenhang mit Bedaquilin. Der Patient zeigte zuvor bei der letzten Visite Erregerfreiheit im Auswurf.

Todesfälle innerhalb der Langzeitbeobachtung des Überlebens der Studienabbrecher

Für die Gesamtbetrachtung der Todesfälle wurden neben den Patienten, die die Studie regulär beendeten, auch die Überlebensdaten der Studienabbrecher herangezogen.

Im Rahmen der Langzeitbeobachtung des Überlebens wurde ein Todesfall identifiziert. Dieser Patient hatte die Behandlung mit Bedaquilin aufgrund eines UE nach 23 Tagen und die Behandlung mit BR einen Tag später abgebrochen. Nach 11 weiteren Tagen brach der Patient die Studie ab. Der Patient verstarb 16 Monate später an einer TB-verwandten Erkrankung. Nach Auffassung der Prüferärzte gab es weder für das UE noch für den Tod einen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.

4.3.2.3.3.2 Heilung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung von Heilung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C209	<p>Die Heilung wird für die Studie C209 gemäß den Definitionen der WHO aus dem Jahr 2008 und 2013 operationalisiert und basierend auf der mITT-Population für die finale Analyse¹ (bis zu Woche 120) ausgewertet.</p> <p>Für dieses Dossier wird eine zusätzliche Analyse für den Endpunkt Heilung durchgeführt, wobei die aktuellere WHO-Definition für Heilung aus dem Jahr 2013 für die Operationalisierung zugrunde gelegt wird. Auch hier wird eine Auswertung basierend auf der die mITT-Population für die finale Analyse (bis zu Woche 120) vorgenommen.</p> <p>In der Studie C209 wird der Endpunkt Heilung nach der WHO Definition aus dem Jahr 2008 wie folgt operationalisiert:</p> <p>Als geheilt gelten Studienteilnehmer, die ihre Behandlung gemäß Behandlungsplan abgeschlossen haben und durchgängig (d.h. in mindestens fünf Auswurfproben, erhoben in einem Abstand von mindestens 25 Tagen innerhalb der letzten 12 Monate ihrer Behandlung) den kulturellen Nachweis der Erregerfreiheit in Auswurfproben zeigten. Eine einmalige Probe mit Erregern im Auswurf war erlaubt, sofern in drei aufeinanderfolgenden Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen analysiert wurden, wieder Erregerfreiheit gezeigt werden konnte.</p> <p>Für die zusätzliche Analyse wird der Endpunkt Heilung nach der WHO Definition aus dem Jahr 2013 wie folgt operationalisiert:</p> <p>Als geheilt gelten Studienteilnehmer, die ihre Behandlung gemäß nationalen Behandlungsrichtlinien abgeschlossen haben und in allen aufeinander folgenden Auswurfproben (erhoben in einem Abstand von mindestens 25 Tagen) nach der intensiven Phase ihrer Behandlung Erregerfreiheit bis zur letzten Analyse in ihrem Auswurf zeigten.</p> <p>Der Nachweis der Erregerfreiheit im Auswurf erfolgt mittels standardisierter Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur (engl. Mycobacteria Growth Indicator Tube, MGIT) mit dem Analysegerät Bactec MGIT960.</p>
C3001	Die Heilung wird in der Studie nicht untersucht.
¹ finale Analyse: Die letzte zur Verfügung stehende Auswertung nach Baseline (unabhängig von der Phase).	

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

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Heilung in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C209	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
C3001	NV	NV	NV	NV	NV	NV
NV: nicht verfügbar						

In der Studie C209 sind die Endpunkterheber nicht adäquat verblindet. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Auch werden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktoren identifiziert. Die Studie C209 ist eine nicht randomisierte Studie. Das Fehlen einer Kontrollgruppe führt dazu, dass das endpunktspezifische Verzerrungspotential als hoch eingestuft wird.

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Heilung aus weiteren Untersuchungen

	Population/Analysezeitpunkt	N	n	Anteil (%)
C209				
TMC207/BR ¹	mITT-Population / finale Analyse ³ (bis zu Woche 120) der Heilung gem. WHO-Definition aus 2008	205	125	61,0
TMC207/BR ²	mITT-Population / finale Analyse ³ (bis zu Woche 120) der Heilung gem. WHO-Definition aus 2013	205	95	46,3
C3001				
NV	NV	NV	NV	NV
Die Auswertung basiert auf der mITT-Population: modifizierte Intention-To-Treat-Population; NV: nicht verfügbar, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe				
¹ Quelle: Finaler CSR C209 (39)				
² Zusätzliche Berechnung				
³ finale Analyse: Die letzte zur Verfügung stehende Auswertung nach Baseline (unabhängig von der Phase).				

Der Anteil an Patienten mit Heilung gemäß der WHO-Definition von 2008 liegt in der Studie C209 bei 61,0%. Dieses Ergebnis wird durch die zusätzliche Analyse zur Heilung gemäß WHO-Definition aus 2013 unterstützt, wonach bei 46,3% der Patienten eine Heilung erzielt wird.

Diese Ergebnisse sind gleichgerichtet mit den Ergebnissen aus der RCT C208, hier werden Heilungsraten von 57,0% (gemäß der WHO-Definition aus 2008) und 44,3% (gemäß WHO-Definition aus 2013) im Bedaquilin-Arm erreicht.

4.3.2.3.3 Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C209	Die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (engl. Time To Sputum Culture Conversion, TSCC) ist der primäre Endpunkt der Studie C209. Erregerfreiheit im Auswurf bedeutet, dass Patienten, die zu Beginn der Studie einen Nachweis auf <i>Mycobacterium tuberculosis</i> hatten, Erreger der multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB), im Laufe der Studie erregerfrei für <i>Mycobacterium tuberculosis</i> im Auswurf wurden. Die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf ist definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation (Bedaquilin

	<p>zusammen mit der Sockeltherapie) bis zum Datum der ersten von zwei aufeinanderfolgenden negativen mikrobiologischen Kulturen aus dem Auswurf (Erregerfreiheit), die im Abstand von mindestens 25 Tagen aus dem Auswurf der Patienten entnommen wurden.</p> <p>Patienten, die während der Studie oder zur zuletzt beobachteten Visite des untersuchten Analysezeitraums keine Erregerfreiheit im Auswurf (die erste von zwei aufeinanderfolgenden Proben) zeigen, werden an der oberen Grenze des untersuchten Zeitfensters zensiert.</p> <p>Patienten, die die Studie frühzeitig vor Ende des Analysezeitraums beenden, werden als „keine Erregerfreiheit im Auswurf“ (Primary Missing = Failure) eingestuft und ihre Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf wird zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Auswurfs zensiert, unabhängig davon, ob der Patient „Erregerfrei im Auswurf“ bei vorzeitigem Studienende hat oder nicht.</p> <p>Patienten mit nachgewiesener „Erregerfreiheit im Auswurf“, die zu einem späteren Zeitpunkt erneut Erreger im Auswurf zeigen (oder ein einziger positiver Test der Auswurf Kultur vorliegt, nachdem der Patient die Studie abgebrochen bzw. beendet hat), werden als „keine Erregerfreiheit im Auswurf“ eingestuft und die „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ zensiert, sofern sie weiterhin keine Erregerfreiheit im Auswurf zeigen.</p> <p>Der Nachweis der Erregerfreiheit im Auswurf erfolgt mittels standardisierter Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur (engl. Mycobacteria Growth Indicator Tube, MGIT) mit dem Analysegerät Bactec MGIT960 (45).</p> <p>Für die Auswertung wird die mITT-Population zugrunde gelegt und für die finale Analyse (bis zu Woche 120) durchgeführt.</p>
C3001	Die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf ist nicht als Studienendpunkt definiert; es liegen keine Daten vor.

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

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C209	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
C3001	NV	NV	NV	NV	NV	NV
NV: nicht verfügbar						

In der Studie C209 sind die Endpunkterheber nicht adäquat verblindet. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Auch werden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktoren identifiziert. Die Studie C209 ist eine nicht randomisierte Studie. Das Fehlen einer

Kontrollgruppe führt dazu, dass das endpunktspezifische Verzerrungspotential als hoch eingestuft wird.

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

Die Ergebnisse der Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf nach der Primäres Fehlen = Failure Methode zeigt die folgende Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 4-12).

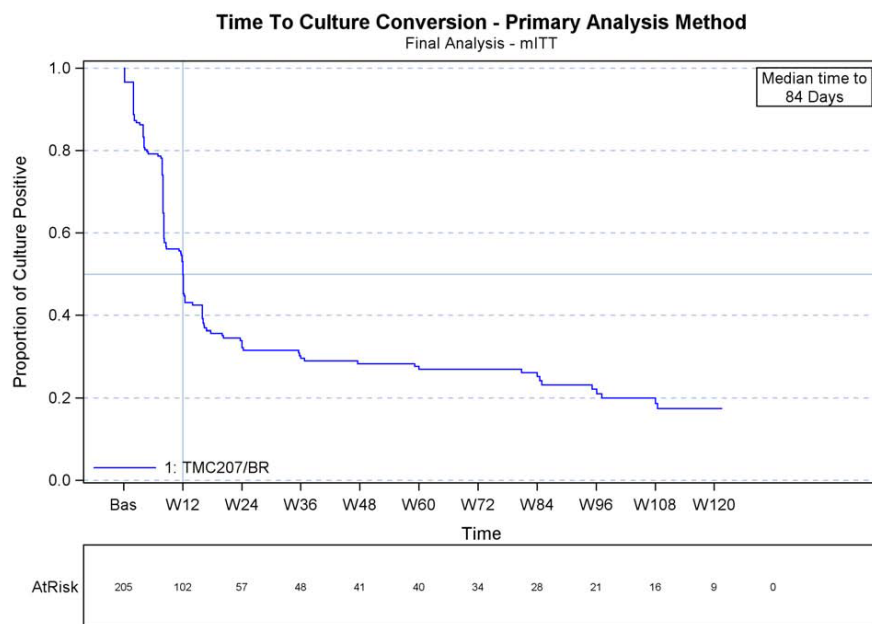


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve: Zeit bis zur Erregerfreiheit finale Analyse (bis zu Woche 120) in der Studie C209 (Primary-Missing = Failure Analysemethode) – mITT-Population

Die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf ist der primäre Zielparame-ter der Studie C209. In der finalen Analyse (bis zu Woche 120) beträgt die mediane Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf 84 Tage.

Die nachfolgende Tabelle zeigt für die Studie C209 die Auswertung der Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf für Patienten, die Bedaquilin erhalten haben, sowie den Anteil der Patienten mit Erregerfreiheit.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Population/ Analysezeitpunkt	N	n	Anteil (%)	Median in Tagen (Min, Max)
C209					
TMC207/BR	mITT ¹ / finale Analyse ²	205	148	72,2	84 (NV)
C3001					
NV	NV	NV	NV	NV	NV
NV: nicht vorhanden, mITT: modifizierte ITT-Population Die Zeit bis zur Erregerfreiheit wurde in der C209 nach der Primary Missing = Failure Methode analysiert ² finale Analyse: Die letzte zur Verfügung stehende Auswertung nach Baseline (unabhängig von der Phase). Quelle: Finaler CSR C209 (39)					

72,2% der Patienten in der Studie C209 zeigen eine Erregerfreiheit in der finalen Analyse (bis zu Woche 120). Die mediane Zeit bis zur Erregerfreiheit liegt bei 84 Tagen. Das entspricht den Ergebnissen der RCT C208, hier beträgt die mediane Zeit bis zur Erregerfreiheit in der finalen Analyse (bis zu Woche 120) 86 Tage.

4.3.2.3.3.4 Tuberculosis Symptoms Profile – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Tuberculosis Symptoms Profile – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C209	<p>Tuberculosis Symptoms Profile (TSP) wird als weiterer sekundärer Endpunkt in der Studie erhoben. Der TSP ist eine Symptom-Checkliste, in der das Auftreten 12 typischer Symptome der TB (Husten, Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Unwohlsein, Schleim im Rachen und/oder der Lunge, blutiger Husten, Kurzatmigkeit, Gewichtsverlust, Brustschmerzen, Fatigue/Schwäche, und Appetitlosigkeit) sowie die Beeinträchtigung, inwiefern das jeweilige Symptom ein Problem für den Betroffenen darstellt, abgefragt werden.</p> <p>Die Symptome werden auf einer Skala von 0 bis 5 abgefragt, wobei 0 für „Symptom nicht vorhanden“ und 5 für „schwerwiegendes Problem“ steht. Aus den abgefragten Symptomen und deren Bewertung wird dann ein TSP-Summscore gebildet, der zwischen 0 und 60 liegt, wobei ein höherer Summscore schwerwiegendere Probleme in den Symptomen widerspiegelt. Eine Minderung des Summscores entspricht einer Verbesserung, eine Erhöhung entspricht einer Verschlechterung.</p> <p>Der Fragebogen wird zu Baseline sowie zu Woche 12, 24, 48, 72, 96 und 120 bzw. zum Zeitpunkt des Studienabbruchs ausgefüllt.</p> <p>Die Veränderung gegenüber Baseline wird für jeden Auswertungszeitraum analysiert.</p> <p>Die Ergebnisse des TSP werden zur finalen Analyse (bis zur Woche 120) ausgewertet.</p>

C3001	NV
-------	----

Der TSP Fragebogen ist ein neu entwickelter Fragebogen, der bisher nicht validiert ist. Der TSP wird in die Studie C209 integriert, um seine Verwendbarkeit im Rahmen klinischer Studien zu testen (39).

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

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tuberculosis Symptoms Profile in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C209	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
C3001	NV	NV	NV	NV	NV	NV

Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Ein sonstiger Aspekt ist die fehlende Validierung des Fragebogens. Die Studie C209 ist eine nicht-kontrollierte Studie. Das Fehlen einer Kontrollgruppe sowie die fehlende Validierung führt dazu, dass das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Der Anteil der Patienten, die den TSP ausgefüllt haben, ist in Tabelle 4-87 dargestellt. Patienten mit fehlenden Werten zu Baseline werden nicht in die Analyse eingeschlossen, werden aber der Vollständigkeit halber in der Tabelle mit aufgeführt.

Tabelle 4-87: Anteil der Patienten mit Bewertung des TSP (Studie C209, mITT)

Zeitpunkt	Patienten mit Bewertung des TSP zum jeweiligen Zeitraum und Wert zu Baseline n (%)	Anteil Patienten mit Bewertung des TSP zum jeweiligen Zeitraum und Wert zu Baseline an mITT-Population (%)
	N=71	N=205
Baseline	71 (100%)	34,6%
Woche 12	65 (91,5%)	31,7%
Woche 24	65 (91,5%)	31,7%
Woche 48	65 (91,5%)	31,7%

Woche 72	65 (91,5%)	31,7%
Woche 96	50 (70,4%)	24,4%
Woche 120	13 (18,3%)	6,3%
Follow-Up	51 (71,83%)	24,9%
Finaler Analysezeitpunkt	69 (97,2%)	33,7%
Quelle: Finaler CSR C209 (39)		

Der TSP wird erst mit Amendment III des Protokolls eingeführt. Zu diesem Zeitpunkt sind bereits Patienten in die Studie eingeschlossen, bei welchen daher kein Wert zu Baseline erhoben werden konnte. Dies hat zur Folge, dass nur für 71 von 205 (34,6%) Patienten der mITT Population Ergebnisse für den TSP zur Baseline-Visite vorliegen. Von diesen 71 Patienten liegen für 69 Patienten (97,2%) Ergebnisse zum TSP für die finale Analyse vor. Somit ist ein Vergleich (Baseline -finale Analyse) für 33,7% der Patienten möglich (39)(46).

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

Tabelle 4-88: Kategorische Veränderung¹ des TSP-Summscore gegenüber Baseline; finale Analyse, mITT

	Verbesserung 16-20 n (%)	Verbesserung 12-15 n (%)	Verbesserung 6-10 n (%)	Verbesserung 1-5 n (%)	Keine Veränderung n (%)	Verschlechterung 1-5 n (%)	Verschlechterung 6-10 n (%)	Verschlechterung 12-15 n (%)	Verschlechterung 16-20 n (%)
Finale Analyse ² /mITT	4 (5.8)	14 (20.3)	17 (24.6)	17 (24.6)	6 (8.7)	8 (11.6)	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)
	75,3%				8,7%	15,8%			
¹ eine Verbesserung liegt vor, wenn sich der TSP-Summscore verringert, eine Verschlechterung bei einer Erhöhung des Summscores									
² finale Analyse: Die letzte zur Verfügung stehende Auswertung nach Baseline (unabhängig von der Phase).									
Quelle: Finlaer CSR C209 (39)									

Tabelle 4-89: Aufstellung der Symptomskalen des TSP zur finalen Analyse¹ im Vergleich zu Baseline (mITT)

	Veränderung gegenüber Baseline		
	Verbesserung ² n (%)	Keine Veränderung n (%)	Verschlechterung ² n (%)
Husten	40 (85.1)	4 (8.5)	3 (6.4)
Fieber	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Schüttelfrost	5 (83.3)	0 (0.0)	1 (16.7)
Schwitzen	13 (76.5)	1 (5.9)	3 (17.6)
Unwohlsein	31 (86.1)	3 (8.3)	2 (5.6)
Schleim im Rachen und/oder der Lunge	29 (76.3)	7 (18.4)	2 (5.3)
blutiger Husten	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Kurzatmigkeit	24 (77.4)	4 (12.9)	3 (9.7)
Gewichtsverlust	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Brustschmerzen	23 (82.1)	5 (17.9)	0 (0.0)
Fatigue/Schwäche	32 (80.0)	6 (15.0)	2 (5.0)
Appetitlosigkeit	15 (88.2)	2 (11.8)	0 (0.0)
Hinweis: Analyse basiert nur auf Patienten, für die Baseline-Werte vorliegen (N=71) ¹ finale Analyse: Die letzte zur Verfügung stehende Auswertung nach Baseline (unabhängig von der Phase). ² eine Verbesserung liegt vor, wenn sich der Symptomscore verringert, eine Verschlechterung bei einer Erhöhung des Symptomscores Quelle: Finaler CSR C209 (39)			

Bei 75,3% der Patienten zeigt sich zur finalen Analyse (bis zu Woche 120) eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline (der Summenscore ist niedriger). Bei 8,7% der Patienten kann keine Veränderung gezeigt werden und bei 15,9% der Patienten gibt es eine Verschlechterung der Symptome (der Summenscore ist höher). Bei den Patienten mit einer Verbesserung der Symptome liegt die Minderung des TSP Wertes in den meisten Fällen (48 von 52 Patienten) zwischen 1 und 15 Punkten.

4.3.2.3.3.5 Sicherheit und Verträglichkeit– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C209	<p>Unerwünschte Ereignisse werden definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d.h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen (inklusive abnormaler Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit, die während des Verlaufs der Studie auftraten, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stehen.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt.</p> <p>Dabei handelt es sich um UE, die von dem Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation TMC207/BR bis 30 Tage nach der letzten Einnahme der BR bzw. bis sieben Tage nach Abbruch der Studie erfasst worden sind.</p> <p>Alle UE in der Studie C209 werden entsprechend den internationalen Standards über eine Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 20.0) berichtet. Die Einstufung in Schweregrade durch die Prüfer erfolgt gemäß DMID¹</p>

Die Darstellung der UE erfolgt als Übersicht für:

- Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt)
- Schwere UE (Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende UE
- UE, die zum Therapieabbruch von TMC207 / BR führen

Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären Systemorganklasse (engl. system organ class, SOC) und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term, PT) gemäß MedDRA. Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 20.0 übersetzt. Entsprechend des CSR wird für die Darstellung der jeglichen UE ein Schwellenwert von $\geq 5\%$ verwendet. Alle anderen Kategorien werden mit einem Schwellenwert von $\geq 2\%$ berichtet. Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von speziellem Interesse (UESI) als standardisierte MedDRA Abfragen (engl. standardised MedDRA Queries, SMQ):

- o Akute Pankreatitis
- o Rhabdomyolyse / Myopathie
- o Schwere Ereignisse der Haut
- o Torsades de Pointes / QT Verlängerung¹
- o Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber

Die Darstellung erfolgt jeweils für:

- Jegliche UE
- Schwere UE (Grad ≥ 3)
- UE, die zum Therapieabbruch von TMC207 oder Placebo führten

Für die Analyse der UE wurde ITT-Population zu Grunde gelegt. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt.

C3001

Die unerwünschten Ereignisse in der Studie C3001 werden entsprechend den internationalen Standards über eine Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 20.0) berichtet. Die Einstufung in Schweregrade erfolgt gemäß DMID¹.

Alle UE werden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Beendigung der letzten Studien-bezogenen Prozedur berichtet.

UE werden definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d.h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen (inklusive abnormaler Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit, die während des Verlaufs der Studie auftreten, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stehen.

Die Darstellung der UE erfolgt als Übersicht für:

- o Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt), mit einem Schwellenwert von $\geq 5\%$
- o Schwere UE (Grad ≥ 3)
- o Schwerwiegende UE
- o UE, die zum Therapieabbruch von TMC207 / BR führen

Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären Systemorganklasse (engl. system organ class, SOC) und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term, PT) gemäß MedDRA. Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 20.0 übersetzt. Entsprechend des CSR wird für die Darstellung der jeglichen UE ein Schwellenwert von $\geq 5\%$ verwendet. Alle anderen Kategorien werden mit einem Schwellenwert von $\geq 2\%$ berichtet. Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von speziellem Interesse (UESI) als standardisierte MedDRA Abfragen (engl. standardised MedDRA Queries, SMQ):

Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UESI als standardisierte MedDRA Abfragen:

- o Akute Pankreatitis

<ul style="list-style-type: none"> ○ Rhabdomyolyse / Myopathie ○ Schwere Ereignisse der Haut ○ Torsades de Pointes / QT-Verlängerung¹ ○ Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber <p>Die Darstellung erfolgt jeweils für:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ Schwere UE (Grad ≥ 3) ○ Scherwiegende UE ○ UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führten <p>Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt.</p>
<p>BR: Sockeltherapie (engl. backbone regime), DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases, ITT: Intention-To-Treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, SOC: Systemorganklasse (engl. System Organ Class) SMQ: (engl. standardized MedDRA Queries),</p> <p>Die Einstufung in Schweregrade erfolgt gemäß den DMID (Division of Microbiology and Infectious Diseases) Adult Toxicity Table November 2007</p> <p>1: Die SMQ umfassen die symptomatischen QT-Verlängerungen. Eine Übersicht über alle EKG-Ergebnisse und QT-Verlängerungen finden sich im jeweiligen finalen CSR der Studien, siehe (39, 42).</p>

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

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C209	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
C3001	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

In der Studie C209 sind die Endpunkterheber nicht adäquat verblindet. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Auch werden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktoren identifiziert. Die Studie C209 ist eine nicht randomisierte, klinische Studie. Das Fehlen einer Kontrollgruppe führt dazu, dass das endpunktspezifische Verzerrungspotential als hoch eingestuft wird.

Die Studie C3001 ist ebenfalls eine nicht randomisierte, nicht verblindete Studie. Das Fehlen einer Kontrollgruppe führt dazu, dass das endpunktspezifische Verzerrungspotential als hoch eingestuft wird.

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus den Studien C209 und C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel- finale Analyse

Studie C209	TMC 207/ BR (N=233) n (%)
Jegliche UE	219 (94)
Schwere UE (Grad ≥ 3)	78 (33,5)
Schwerwiegende UE	47 (20,2)
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	6 (2,6)
Studie C3001	TMC 207/ BR (N=57) n (%)
Jegliche UE ^a	50 (87,7)
Schwere UE (mit Grad ≥ 3)	15 (26,3)
Scherwiegende UE	8 (14,0)
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	2 (3,5)
Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt. BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse Quelle: Finaler CSR C209 (39), CSR C3001 (42)	

Jegliche unerwünschten Ereignisse werden von fast allen Studienteilnehmern in den Studien C209, 3001 berichtet (94%, 87,7%).

Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) treten in den Studien C209 und C3001 bei 33,5 % bzw. 26,3 %, der Patienten auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden in den Studien C209 und C3001 bei 20,2 % bzw. 14,0 % der Patienten berichtet.

UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin/BR führen, werden bei 2,62 % bzw. 3,52 % der Patienten in den Studien C209 und C3001 berichtet.

Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung der primären SOC und zugehörigen PT

Im Folgenden werden für die Studien C209 und C3001 die aufgetretenen *Unerwünschten Ereignisse* nach primärer SOC und zugehörigen PT gemäß MedDRA dargestellt. Hierbei erfolgt die Darstellung zu den *Jeglichen UE* unter Verwendung des Schwellenwertes von $\geq 5\%$ für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen. Für die *Schweren UE* ($\geq \text{Grad } 3$), *Schwerwiegenden UE* und *UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin/BR führen* wird ein Schwellenwert von $\geq 2\%$ herangezogen.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C209, Jegliche UE mit einem Schwellenwert von $\geq 5\%$ nach SOC und PT zur finalen Analyse.

Studie C209	TMC 207/ BR (N=233) n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gesamte SOC	91 (39,1)
Übelkeit	35 (15,0)
Diarrhoe	27 (11,6)
Erbrechen	27 (11,6)
Abdominalschmerz	14 (6,0)
Dyspepsie	14 (6,0)
Gastritis	12 (5,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gesamte SOC	84 (36,1)
Nasopharyngitis	17 (7,3)
Infektion der oberen Atemwege	13 (5,6)
Untersuchungen	
Gesamte SOC	83 (35,6)
Harnsäure im Blut erhöht	20 (8,6)
Aspartataminotransferase erhöht	14 (6,0)
Alaninaminotransferase erhöht	12 (5,2)

Leberenzyme erhöht	12 (5,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gesamte SOC	71 (30,5)
Hyperurikämie	36 (15,5)
Hypokaliämie	19 (8,2)
Appetit vermindert	13 (5,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gesamte SOC	69 (29,6)
Arthralgie	35 (15,0)
Schmerz in einer Extremität	17 (7,3)
Erkrankungen des Nervensystems	
Gesamte SOC	61 (26,2)
Kopfschmerz	31 (13,3)
Schwindelgefühl	13 (5,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gesamte SOC	58 (24,9)
Pruritus	18 (7,7)
Ausschlag	13 (5,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gesamte SOC	57 (24,5)
Brustkorbschmerz	17 (7,3)
Schmerzen an der Injektionsstelle	15 (6,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gesamte SOC	57 (24,5)
Hämoptoe	20 (8,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gesamte SOC	41 (17,6)
Tinnitus	18 (7,7)
Augenerkrankungen	
Gesamte SOC	34 (14,6)

Psychiatrische Erkrankungen	
Gesamte SOC	34 (14,6)
Schlaflosigkeit	18 (7,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gesamte SOC	31 (13,3)
Anämie	13 (5,6)
Herzerkrankungen	
Gesamte SOC	25 (10,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gesamte SOC	22 (9,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gesamte SOC	18 (7,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gesamte SOC	15 (6,4)
Gefäßerkrankungen der Leber	14 (6,0)
Für die Analyse der UE wurde die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt. BR: Sockeltherapie; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse Quelle: Finaler CSR C209 (39), CSR C3001 (42)	

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C3001, Jegliche UE mit einem Schwellenwert von $\geq 5\%$ nach SOC und PT zur finalen Analyse

Studie C3001	TMC 207/ BR (N=57) n (%)
Untersuchungen	
Gesamte SOC	35 (61,4)
Aspartataminotransferase erhöht	28 (49,1)
Alaninaminotransferase erhöht	15 (26,3)
Thyreotropin im Blut erhöht	3 (5,3)
Amylase erhöht	3 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	

Gesamte SOC	17 (29,8)
Übelkeit	8 (14,0)
Dyspepsie	3 (5,3)
Diarrhoe	3 (5,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gesamte SOC	14 (24,6)
Eosinophilie	13 (22,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gesamte SOC	14 (24,6)
Pulmonale TB	3 (5,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gesamte SOC	9 (15,8)
Hypokaliämie	5 (8,8)
Hypomagnesiämie	3 (5,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gesamte SOC	8 (14,0)
Nephropathie toxisch	7 (12,3)
Proteinurie	3 (5,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gesamte SOC	7 (12,3)
Arthralgie	3 (5,3)
Psychiatrische Erkrankungen	
Gesamte SOC	9 (15,8)
Depression	3 (5,3)
Schlaflosigkeit	3 (5,3)
Endokrine Erkrankungen	
Gesamte SOC	5 (8,8)
Hypothyreose	4 (7,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gesamte SOC	5 (8,8)

Hypakusis	3 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gesamte SOC	7 (12,3)
Husten	4 (7,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gesamte SOC	5 (8,8)
Hepatotoxizität	3 (5,3)
Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt. BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse Quelle: CSR C3001 (42)	

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere Unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C209	TMC 207/ BR (N=233) n (%)
Untersuchungen	
Gesamte SOC	29 (12,4)
Harnsäure im Blut erhöht	9 (3,9)
Aspartataminotransferase erhöht	8 (3,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gesamte SOC	20 (8,6)
Hyperurikämie	13 (5,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gesamte SOC	12 (5,2)
Tuberkulose	6 (2,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gesamte SOC	9 (3,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	

Gesamte SOC	7 (3,0)
Anämie	6 (2,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gesamte SOC	6 (2,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gesamte SOC	5 (2,1)
Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt. BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse Quelle: Finaler CSR C209 (39)	

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere Unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus der Studie C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C3001	TMC 207/ BR (N=57) n (%)
Untersuchungen	
Gesamte SOC	7 (12,3)
Alaninaminotransferase erhöht	5 (8,8)
Aspartataminotransferase erhöht	4 (7,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gesamte SOC	2 (3,5)
Psychiatrische Erkrankungen	
Gesamte SOC	2 (3,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gesamte SOC	3 (5,3)
Lungenblutung	2 (3,5)
Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt. BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse Quelle: CSR C3001 (42)	

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Verträglichkeit - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C209	TMC 207/ BR (N=233) n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gesamte SOC	16 (6,9)
Tuberkulose	6 (2,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gesamte SOC	15 (6,4)
Pneumothorax	5 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gesamte SOC	5 (2,1)
Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt. BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse Quelle: Finaler CSR C209 (39)	

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Verträglichkeit - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus der Studie C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C3001	TMC 207/ BR (N=57) n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gesamte SOC	3 (5,3)
Lungenblutung	2 (3,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gesamte SOC	4 (7,0)
Pulmonale TB	3 (5,3)
Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt.	

BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
Quelle: CSR C3001 (42)

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Verträglichkeit - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch mit Bedaquilin/BR führen, mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C209	TMC 207/ BR (N=233) n (%)
NA	0 (0,0)
<p>Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse Quelle: Finaler CSR C209 (39)</p>	

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Verträglichkeit - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch mit Bedaquilin/BR führen, mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C3001	TMC 207/ BR (N=57) n (%)
NA	0 (0,0)
<p>Für die Analyse der UE wurde die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse Quelle: CSR C3001 (42)</p>	

Für **Jegliche unerwünschten Ereignisse**, die mit einer Häufigkeit von mindestens 5% auftreten, ergeben sich für die finale Analyse (bis zu Woche 120) in den beiden Studien C209 und C3001 die häufigsten UE in den SOC "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" und "Infektionen und parasitäre Erkrankungen". Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen der finalen Analyse (bis zu Woche 120) der RCT C208. Bei **Schweren Unerwünschten Ereignissen** (Grad ≥ 3), die mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ auftreten, ergeben sich für die finale Analyse (bis zu Woche 120) in der Studie C209 die häufigsten UE in den SOC "Untersuchungen" und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“. In der Studie C3001 treten die häufigsten UE in den SOC „Untersuchungen“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Diese drei genannten SOC sind konsistent mit den Ergebnissen der finalen Analyse (bis zu Woche 120) der RCT C208.

Für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, die mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ auftreten, ergeben sich für die finale Analyse (bis zu Woche 120) in den beiden Studien C209 und C3001 die häufigsten UE in den SOC "Infektionen" und "Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums". Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen der RCT C208 für den Analysezeitraum Woche 120.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ werden in keiner der beiden Studien C209 und C3001 berichtet. Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen der RCT C208 für die finale Analyse (bis zu Woche 120).

Ergebnisse weiterer Untersuchungen für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (nach SMQ)

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Akute Pankreatitis** (als SMQ) aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C209	TMC 207/ BR (N=233) n (%)
Jegliche UE	7 (3,0)
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0 (0)
Schwerwiegende UE	0 (0)
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	0 (0)
<p>Jegliche UE sind nur ergänzend dargestellt. Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: Finaler CSR C209 (39)</p>	

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Akute Pankreatitis** (als SMQ) aus der Studie C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C3001	TMC 207/ BR (N=57) n (%)
Jegliche UE	8 (14,0)
Schwere UE (Grad ≥ 3)	1 (1,8)
Schwerwiegende UE	0 (0)
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	0 (0)
<p>Jegliche UE sind nur ergänzend dargestellt. Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: CSR C3001 (42)</p>	

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Rhabdomyolyse/Myopathie** (als SMQ) aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C209	TMC 207/ BR (N=233) n (%)
Jegliche UE	0 (0)
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0 (0)
Schwerwiegende UE	0 (0)
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	0 (0)
<p>Jegliche UE sind nur ergänzend dargestellt. Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: Finaler CSR C209 (39)</p>	

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Rhabdomyolyse/Myopathie** (als SMQ) aus der Studie C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C3001	TMC 207/ BR (N=57) n (%)
Jegliche UE	0 (0)
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0 (0)
Schwerwiegende UE	0 (0)
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	0 (0)
<p>Jegliche UE sind nur ergänzend dargestellt. Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: CSR C3001 (42)</p>	

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Schwere Ereignisse der Haut** (als SMQ) aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C209	TMC 207/ BR (N=233) n (%)
Jegliche UE	9 (3,9)
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0 (0)
Schwerwiegende UE	0 (0)
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	0 (0)
<p>Jegliche UE sind nur ergänzend dargestellt. Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: Finaler CSR C209 (39)</p>	

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Schwere Ereignisse der Haut** (als SMQ) aus der Studie C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C3001	TMC 207/ BR (N=57) n (%)
Jegliche UE	0 (0)
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0 (0)
Schwerwiegende UE	0 (0)
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	0 (0)
<p>Jegliche UE sind nur ergänzend dargestellt. Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: CSR C3001 (42)</p>	

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Torsades de Pointes / QT-Verlängerung** (als SMQ) aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C209	TMC 207/ BR (N=233) n (%)
Jegliche UE	10 (4,3)
Schwere UE (Grad ≥ 3)	1 (0,4)
Schwerwiegende UE	1 (0,4)
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	1 (0,4)
<p>Jegliche UE sind nur ergänzend dargestellt. Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: Finaler CSR C209 (39)</p>	

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Torsades de Pointes / QT-Verlängerung** (als SMQ) aus der Studie C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C3001	TMC 207/ BR (N=57) n (%)
Jegliche UE	3 (5,3)
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0 (0)
Schwerwiegende UE	0 (0)
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	0 (0)
<p>Jegliche UE sind nur ergänzend dargestellt. Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: CSR C3001 (42)</p>	

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber** (als SMQ) aus der Studie C209 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C209	TMC 207/ BR (N=233) n (%)
Jegliche UE	42 (18)
Schwere UE (Grad ≥ 3)	15 (6,4)
Schwerwiegende UE	2 (0,9)
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	0 (0)
<p>Jegliche UE sind nur ergänzend dargestellt. Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: Finaler CSR C209 (39)</p>	

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – **Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber** (als SMQ) aus der Studie C3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur finalen Analyse

Studie C3001	TMC 207/ BR (N=57) n (%)
Jegliche UE	34 (59,6)
Schwere UE (Grad ≥ 3)	6 (10,5)
Schwerwiegende UE	0 (0)
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	0 (0)
<p>Jegliche UE sind nur ergänzend dargestellt. Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die finale Analyse (bis zu Woche 120) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: CSR C3001 (42)</p>	

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (nach SMQ): Unerwünschte Ereignisse für das SMQ „Akute Pankreatitis“ sind in den beiden Studien C209 und der RCT C208 in den finalen Analysen (bis zu Woche 120) vergleichbar. In der Studie C3001 treten UE in dieser SMQ häufiger auf.

Für unerwünschte Ereignisse zu SMQ „Rhabdomyolyse/Myopathie“ werden in den beiden Studien C209 und C3001 keine UE berichtet. Das entspricht dem Ergebnis der RCT C208 für die finale Analyse (bis zu Woche 120).

Für das SMQ „Torsades de Pointes / QT-Verlängerung“ werden in den beiden Studien C209, C3001 vergleichbare Ergebnisse berichtet, siehe Tabelle 4-107 und Tabelle 4-108. Ein Patient in der Studie C209 bricht die Studie aufgrund einer QT-Verlängerung aufgrund eines schweren UE (Grad ≥ 3) ab, ein weiterer erleidet ein schwerwiegendes UE. Ergänzend ist zu erwähnen, dass Bedaquilin einen bekannten Effekt auf die QT-Verlängerung hat und dieser in der Studie C209 durch regelmäßige EKG-Kontrollen und präspezifizierte unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (nach SMQ) hinreichend untersucht wird. Festzuhalten ist, dass es unter Bedaquilin in der Studie C209 zwar häufiger zu einer QT-Verlängerung kommt, diese aber nicht zu einer Häufung symptomatischer unerwünschter Ereignissen, schwerer oder schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder Therapieabbrüchen geführt hat. Diese Ergebnisse sind insgesamt nahezu deckungsgleich mit den Ergebnissen der RCT C208.

Für das SMQ „Ausgewählte Arzneimittel Leber“ werden in den beiden Studien C209 und der RCT C208 vergleichbare Ergebnisse berichtet. In der Studie C3001 treten UE in dieser SMQ häufiger auf.

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

4.3.2.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die Ergebnisse der Studien, welche im Abschnitt 4.3.2 Weitere Unterlagen dargestellt werden, berichten insgesamt gleichgerichtete Effekte. Für die Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkte unterstützen die Studien die Ergebnisse der RCT C208.

Mortalität - Gesamtüberleben

Die Mortalität bzw. das Gesamtüberleben wird in allen vier im Abschnitt 4.3.2 dargestellten Studien untersucht und ausgewertet.

Im Rahmen der retrospektiven Kohortenstudie Südafrika kann für schwerkranke Patienten mit einer XDR-TB, die Bedaquilin erhalten, ein signifikant erhöhter Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit einer XDR-TB, die kein Bedaquilin in ihrem Therapieregime erhalten, beobachtet werden. Für Patienten unter Bedaquilin ist das Risiko zu versterben um 74% reduziert gegenüber Patienten, deren Therapie kein Bedaquilin enthält (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,18; 0,38]; $p < 0,0001$). Insgesamt kann im Vergleich zu den anderen dargelegten Studien eine erhöhte Rate der Todesfälle in beiden Armen der XDR-Kohorte festgestellt werden (14,7% im Bedaquilin-Arm vs. 39,4% im Arm ohne Bedaquilin), welche sich mit der Schwere der Erkrankung (XDR-TB), sozio-demographischen Faktoren in Südafrika sowie der hohen Rate der HIV-Koinfektionen erklären lässt. In der Kohorte der Patienten mit einer RR/MDR-TB ist das Risiko zu versterben unter einer Therapie mit Bedaquilin um 65% reduziert (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,28; 0,46]; $p < 0,0001$). Die Rate der Todesfälle lag bei 11,8% im Bedaquilin-Arm und bei 24,1% im Arm ohne Bedaquilin.

In der nicht randomisierten, klinischen Studie C209 beträgt die Rate der Todesfälle 6,8%. Bei den pre-XDR-TB- und XDR-TB-Patienten, die im Rahmen der nicht randomisierten klinischen

Studie C3001 untersucht werden, liegt die Rate der Todesfälle bei 7,0%. Damit liegen die Ergebnisse zur Mortalität in den nicht randomisierten klinischen Studien unterhalb der Mortalitätsraten, die in der RCT C208 gezeigt werden (12,7%).

Heilung

Die Heilung wird in der nicht randomisierten, klinischen Studie C209 erhoben.

Insgesamt erzielen in der Studie C209 61% der Patienten eine Heilung gemäß der WHO-Definition aus 2008 bzw. 46,3% gemäß der WHO-Definition aus 2013. Diese Ergebnisse sind somit gleichgerichtet mit den Ergebnissen aus der RCT C208, hier werden Heilungsraten von 57,0% (gemäß der WHO-Definition aus 2008) und 44,3% (gemäß WHO-Definition aus 2013) im Bedaquilin-Arm beobachtet.

Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf

Zeit bis zur Erregerfreiheit wird in der nicht randomisierten, klinischen Studie C209 erhoben. Die mediane Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf liegt bei 84 Tagen. Das entspricht den Ergebnissen der RCT C208, die mediane Zeit bis zur Erregerfreiheit für die finale Analyse (bis zu Woche 120) beträgt hier 86 Tage.

Tuberculosis Symptoms Profile

Der TSP wird in der nicht randomisierten, klinischen Studie C209 erhoben. Bei 75,3% der Patienten zeigt sich zur finalen Analyse (bis zu Woche 120) eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Bei 8,7% der Patienten kann keine Veränderung gezeigt werden und bei 15,9% der Patienten gibt es eine Verschlechterung der Symptome.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse der nicht randomisierten, klinischen Studien C209 und C3001 zeigen ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie die RCT C208.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Studienqualität

Die zulassungsbegründende Studie C208 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie zur Untersuchung der antibakteriellen Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo, jeweils zusammen mit der Sockeltherapie. Die Studie ist gemäß den Grundsätzen der guten klinischen Praxis (engl. International Conference on Harmonisation – Good Clinical Practice, ICH-GCP) konzipiert und umgesetzt. Durch die Verblindung der Prüfarzte und Studienteilnehmer hat die Studie zudem ein niedriges Verzerrungspotenzial. Die Evidenzlage zur Therapie der MDR-TB aus weiteren randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2 oder Phase-3-Studien ist bisher sehr begrenzt. Die geringe Evidenzlage spiegelt sich in der Einstufung der deutschen Leitlinien in die Kategorie S2k wider. Somit steht mit der Studie C208 Evidenz aus einer der wenigen, qualitativ hochwertigen, verblindeten Studien in der MDR-TB zur Verfügung.

Die zulassungsbegründende Studie C209 ist eine einarmige, klinische, offene Phase-2-Studie, welche die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bedaquilin als Teil eines individualisierten MDR-TB Behandlungsschemas bei Patienten mit pulmonaler MDR-TB evaluiert. Bei der Studie C3001 handelt es sich um ein EAP, welches Patienten mit einer pre-XDR-TB oder XDR-TB einen frühen Zugang zu Bedaquilin ermöglicht. Die Studie C3001 ist Bestandteil des RMP von Bedaquilin. Die Phase-2-Studie C209 und die Studie C3001 sind nicht-randomisierte Studien, die entsprechend den Grundsätzen der klinischen Praxis umgesetzt wurden und als qualitativ hochwertige Studien einzustufen sind. Das offene Studiendesign und der fehlende Vergleichsarm führen dazu, dass die Studien ein hohes Verzerrungspotenzial haben.

Diese Datenquellen werden durch eine systematische Literaturrecherche ergänzt, durch welche eine vergleichende Studie (retrospektive Kohortenstudie Südafrika) identifiziert wird. Die vergleichende, nicht randomisierte, retrospektive Kohortenstudie Südafrika basiert auf einer Auswertung des „South African rifampicin-resistant tuberculosis case register (EDRweb)“ mit dem Ziel, Hazard Ratios für das Gesamtüberleben von Patienten, die mit Bedaquilin behandelt worden sind, festzustellen. Es werden Daten aus dem EDRweb-Register erhoben und anschließend mit Daten des nationalen südafrikanischen Sterberegisters abgeglichen, um eine hohe Validität der Daten zu sichern. Die Qualität dieser Studie ist, obwohl sie keine klinische Studie ist und die Grundsätzen der klinischen Praxis hier nicht unmittelbar anzuwenden sind, als hoch einzustufen, weil wesentliche Qualitätsmerkmale einer Studie, wie beispielsweise eine standardisierte Datenabfrage über das Web-basierte elektronische multiresistente Tuberkuloseregister und die Validierung mit dem nationalen südafrikanischen Sterberegisters, erfolgen.

Validität der Endpunkte

Die im Dossier verwendeten patientenrelevanten Endpunkte wie Gesamtmortalität, Heilung, Zeit bis zur Erregerfreiheit-sowie Sicherheit und Verträglichkeit werden von der EMA als valide Endpunkte für klinische Studien in der TB erachtet (47).

Evidenzstufen

Die Aussagekraft der Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß § 5 Nr. 6 der AMNutzenv (48):

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie C208 wird der Evidenzstufe Grad 1b eingeordnet.

Die nicht randomisierte retrospektive, vergleichende Kohortenstudie Südafrika wird der Evidenzstufe III zugeordnet.

Die nicht randomisierten Studien C209 und C3001 werden mit dem Evidenzgrad IV eingestuft.

Zusammenfassend ist die zulassungsbegründende, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie C208 eine Studie von hoher Qualität und mit den erhobenen patientenrelevanten Endpunkten geeignet, um Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können.

Die anderen drei nicht randomisierten Studien werden ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender

Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

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

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

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Bedaquilin im zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2-Studie C208.

Die Ergebnisse der beiden nicht randomisierten Studien C209, C3001 sowie der retrospektiven Kohortenstudie Südafrika (identifiziert durch eine systematische Literaturrecherche) werden ergänzend dargestellt.

Für die Studie C208 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Auswertung von drei Untersuchungszeiträumen dargestellt (Woche 24, Woche 72 und die finale Analyse (bis zu Woche 120)). Alle Untersuchungszeiträume sind zulassungsbegründend, die finale Analyse der Langzeitbeobachtung des Gesamtüberlebens bei den Studienabbrechern war zeitlich erst nach der Zulassung verfügbar.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird der finale Analysezeitraum (bis zu Woche 120) zu Grunde gelegt, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die reiferen und belastbarsten Daten darstellt.

Die Bewertung des Zusatznutzens wird im Folgenden für die einzelnen Endpunktkategorien dargestellt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte bei schweren und häufig letal verlaufenden Erkrankungen angesehen. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz.

In den beiden zulassungsbegründenden Studien C208 und C209 sowie der retrospektiven Kohortenstudie Südafrika wird das Gesamtüberleben als Zeit vom Datum der ersten Einnahme

von Bedaquilin zusammen mit der Sockeltherapie bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache sowie die Gesamtrate der Todesfälle erfasst. In der Studie C3001 wird die Rate der Todesfälle erhoben.

Tabelle 4-111: Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben/Mortalität

	TMC207/BR			Kontrollarm ¹			TMC207 vs. Placebo	Ausmaß des Zusatznutzens
	N	n (%)	Medianes Überleben (Tage)	N	n (%)	Medianes Überleben (Tage)	RR/HR [95%-KI]; p-Wert	
C208								
Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	10 (12,70)	NE	81	3 (3,7)	NE	RR: 2,61 [0,73; 9,28]; p=0,1258 HR: 3,23 [0,85; 12,27]; p= 0,0855	Kein Zusatznutzen/ kein geringerer Nutzen
Retrospektive Kohortenstudie Südafrika (XDR-TB-Patienten)^a								
Analyse 2017	273	40 (14,7)	672	802	316 (39,4)	448	RR= 0,372 [0,28; 0,50]; p= <0,001 HR= 0,26 [0,18; 0,38]; p <0,0001	
C209^a								
Finale Analyse	233	16 (6,9)	443	NV			NV	
C3001^a								
Finale Analyse	57	4 (7,0)	NV	NV			NV	
^a : Ergänzend dargestellt, ¹ der Kontrollarm beinhaltet für die C208 den Vergleich mit Placebo/BR und für die Südafrika-Kohorte den Vergleich mit BR; für die weiteren Studien existierte kein Kontrollarm %: Prozent, BR: Sockeltherapie, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NE: nicht erreicht, NV: nicht verfügbar, RR: Relatives Risiko, XDR-TB: extensiv-resistente Tuberkulose								

In der RCT C208 wird das mediane Gesamtüberleben in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die Rate der Todesfälle unter Bedaquilin/BR ist mit 12,70% (10 von 79 Patienten) in der finalen Analyse (bis zu Woche 120) numerisch höher als im Kontrollarm Placebo/BR mit 3,70% (3 von 81 Patienten). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 2,61 [0,73; 9,28]; p=0,1258). Auch das Gesamtüberleben in der finalen Analyse (bis zu Woche 120) ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 3,23 [0,85; 12,27]; p=0,085). In der ergänzenden Analyse zu Woche 24 tritt ein Todesfall auf, daher lassen sich kein Hazard Ratio und auch keine

Kaplan-Meier Kurve für diesen Analysezeitraum berechnen. In der ergänzenden Analyse zu Woche 72 ist das Gesamtüberleben nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 5,15 [0,59; 44,96]; $p=0,1384$).

Nach Auffassung der Prüfer steht kein Todesfall im Interventionsarm Bedaquilin/BR in einem Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Bedaquilin. Zu diesem Ergebnis ist auch der Ausschuss für Humanarzneimittel (engl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency, EMA) gekommen. In seinem Bericht aus dem Jahr 2014 stellt er fest, dass die relativ kleine Anzahl an Patienten in der RCT C208, das fehlende gemeinsame Muster der Todesfälle und der fehlende zeitliche Zusammenhang der verstorbenen Patienten keinen Kausalzusammenhang mit Bedaquilin erlauben (24). Des Weiteren schätzt das CHMP die beobachtete Todesfallrate im Placebo/BR-Arm als ungewöhnlich niedrig ein, da in Meta-Analysen deutlich höhere Todesfallraten von Patienten mit einer MDR-TB berichtet werden, die zwischen 10-15% liegen (49). Dieselbe Einschätzung wird auch von den deutschen Leitlinien zur Behandlung der Tuberkulose geteilt (8).

In der nicht randomisierten, vergleichenden, retrospektiven Kohortenstudie Südafrika kann für die Subpopulation der schwer kranken XDR-TB-Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil unter Bedaquilin beobachtet werden. Bei Patienten unter Bedaquilin ist das Risiko zu versterben um 74% reduziert gegenüber Patienten, deren Therapie kein Bedaquilin enthält (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,18; 0,38]; $p<0,0001$). In der Kohorte der Patienten mit einer RR/MDR-TB ist das Risiko zu versterben unter einer Therapie mit Bedaquilin um 65% reduziert (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,28; 0,46]; $p<0,0001$). In dieser Studie sind u.a. 273 Patienten mit einer XDR-TB und 743 Patienten mit einer RR/MDR-TB eingeschlossen, die mit Bedaquilin behandelt werden, womit sie das bislang größte Auswertungskollektiv darstellt. Die aus der retrospektiven Kohortenstudie Südafrika gewonnene Evidenz spricht nicht für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter Bedaquilin.

In der Studie C209 beträgt die Rate der Todesfälle 6,9%. Eine vergleichbare Todesfallrate (7,0%) wird in der Studie C3001 berichtet, so dass sich die Ergebnisse beider Studien stützen. Hervorzuheben ist, dass in der C209 auch XDR-TB-Patienten eingeschlossen sind bzw. in der C3001 ausschließlich Patienten mit einer pre-XDR- und XDR-TB untersucht werden. Beide Patientenkollektive sind also von erheblichen Antibiotikaresistenzen betroffen und das Mortalitätsrisiko ist somit entsprechend hoch.

Ergänzend anzumerken ist, dass die Sicherheit und Unbedenklichkeit von Bedaquilin im Rahmen der regelmäßig aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (engl. Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER) sowie Periodic Safety Update Report (PSUR)) von der EMA bewertet werden. Diese Berichte umfassen Sicherheitsdaten aus weltweiten Quellen (z.B. Studiendaten, Early Access-Programmen, Daten aus der Versorgungsrealität, wissenschaftliche Literatur). Basierend auf der Überprüfung dieser Daten ist die bereits bei der Zulassung von Bedaquilin festgestellte positive Einschätzung des Nutzen-Risiko-Profiles für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonaler MDR-TB bis heute unverändert geblieben (50). Die Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse von 12.030 Patienten mit einer MDR-TB weisen darauf hin, dass die Therapie mit Bedaquilin mit

einem signifikant verbesserten Therapieergebnis sowie einem signifikant verminderten Sterblichkeitsrisiko einhergeht (24). Diese Ergebnisse haben die WHO dazu veranlasst, Bedaquilin in ihrer kürzlich veröffentlichten *Rapid Communication* als eines der bevorzugten Arzneimittel in der MDR-TB-Therapie auszuweisen (51).

Die gewonnenen Erkenntnisse zu Bedaquilin aus nicht randomisierten klinischen Studien sowie dem praktischen Versorgungsgeschehen der letzten sechs Jahre stützen die Interpretation, dass der nur numerische, jedoch statistisch nicht signifikante Unterschied in der Mortalität in der Studie C208 nicht auf einen nachteiligen Effekt von Bedaquilin zurückzuführen ist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass auf Grundlage der RCT C208 eine abschließende Beurteilung der Mortalität nicht vorgenommen werden kann.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich für die Therapie mit Bedaquilin gegenüber Placebo jeweils zusammen mit der Sockeltherapie für das Gesamtüberleben **kein Zusatznutzen bzw. kein geringerer Nutzen**.

Morbidität

Heilung

Die möglichst frühzeitige Heilung der pulmonalen MDR-TB ist das oberste Ziel der antituberkulotischen Therapie. Nur durch eine Heilung der MDR-TB können der frühzeitige Tod des Patienten und Rückfälle verhindert werden. Darüber hinaus ist Heilung ein wichtiger Bestandteil der TB-Präventionsmaßnahmen, da nur so die Entstehung weiterer Resistenzen sowie die flächendeckende Ausbreitung der MDR-TB nachhaltig verhindert werden können. Es handelt sich somit um einen Endpunkt, der für den einzelnen Patienten von höchster Relevanz ist, dem aber auch eine große Bedeutung für die öffentliche Gesundheit (engl. public health) beigemessen werden muss.

Der Endpunkt Heilung wird in beiden zulassungsbegründenden Studien C208 und C209 erhoben. Sowohl die WHO als auch die deutschen Leitlinien operationalisieren die Heilung über den kulturellen Nachweis der Erregerfreiheit in den Auswurfproben (8-10). In den diesem Dossier zugrunde liegenden Studien wird bei der Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunktes Heilung den WHO-Definitionen aus den Jahren 2008 und 2013 gefolgt, denen sich im Übrigen auch die deutschen Leitlinien anschließen. Die WHO-Definitionen sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher ausgeführt.

Tabelle 4-112: Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Heilung

	TMC207/BR		Kontrollarm ¹		TMC207 vs. Placebo	Ausmaß des Zusatznutzens
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	
C208						
WHO-Definition von 2008, Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	45 (57,0)	81	27 (33,2)	RR: 1,67 [1,17; 2,38]; p=0,0055	Erheblicher Zusatznutzen
WHO-Definition von 2013, Finale Analyse (bis zu Woche 120) ^a	79	35 (44,3)	81	14 (17,3)	RR: 2,56 [1,50; 4,38]; p=0,0006	
C209^a						
WHO-Definition von 2008, Finale Analyse (bis zu Woche 120)	205	125 (61,0)	NV		NV	
WHO-Definition von 2013, Finale Analyse (bis zu Woche 120)	205	95 (46,3)	NV		NV	
^a : Ergänzend dargestellt, ¹ der Kontrollarm beinhaltet für die Studie C208 den Vergleich mit Placebo/BR; für die weiteren Studien existierte kein Kontrollarm %: Prozent, BR: Sockeltherapie, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NV: nicht vorhanden, RR: Relatives Risiko, WHO: Weltgesundheitsorganisation						

Der Anteil der Patienten in der RCT C208, die eine Heilung erreicht haben (WHO-Definition von 2008), ist unter Bedaquilin in der finalen Analyse (bis zu Woche 120) signifikant erhöht und liegt bei 57,0% vs. 33,3% im Kontrollarm. Damit besteht für die Patienten eine um 67,0% erhöhte Wahrscheinlichkeit unter Bedaquilin zu heilen (RR [95 %-KI]: 1,67 [1,17; 2,38]; p= 0,0055), das Ergebnis ist statistisch signifikant.

Die Analyse, bei welcher die aktuellere WHO-Definition aus dem Jahr 2013 als Operationalisierung zugrunde gelegt wurde, bekräftigt diese Ergebnisse: hier liegen die Heilungsraten bei 44,3% im Bedaquilin/BR-Arm vs. 17,3% im Placebo/BR-Arm in der finalen Analyse (bis zu Woche 120). Das Ergebnis ist statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,56 [1,50; 4,38]; $p=0,0006$). Damit ist die Chance auf Heilung im Bedaquilin/BR-Arm 2,56-mal höher als im Placebo/BR-Arm.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Heilung zeigen, dass Patienten, die Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie erhalten, signifikant höhere Heilungsraten erreichen, als Patienten, die Placebo in Kombination mit einer Sockeltherapie erhalten.

Ähnlich hohe, gleich gerichtete Heilungsraten unter Bedaquilin werden ebenfalls in der zulassungsbegründenden, nicht randomisierten einarmigen Studie C209 beobachtet. Hier können 61,0% der Patienten (gemäß der WHO-Definition von 2008) bzw. 46,3% (gemäß der WHO-Definition von 2013) als geheilt klassifiziert werden.

Gemäß AM-NutzenV liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Bedaquilin kann im Vergleich zu Placebo signifikant höhere Heilungsraten zeigen, daher ergibt sich für den **Endpunkt Heilung** ein **erheblicher Zusatznutzen**.

Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf

Eine pulmonale TB mit kulturellem Erregernachweis gilt als offene Form der TB und als infektiös. Die betroffenen Patienten stellen somit eine Transmissionsquelle dar, außerdem besteht das Risiko, dass sich weitere Resistenzen entwickeln. In Deutschland sollen Patienten bereits bei einem Verdacht auf eine MDR-TB bis zur Klärung der Infektiosität konsequent isoliert werden. Bei Bestätigung der MDR-TB-Diagnose muss die Therapie gemäß deutscher Leitlinie im stationären Bereich begonnen und sollte erst beendet werden, wenn eine Ansteckung weiterer Personen ausgeschlossen werden kann. Die Verkürzung der „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ ist für den Patienten daher unmittelbar relevant, da die Erregerfreiheit im Auswurf in der Regel das Ende seiner Ansteckungsfähigkeit und damit seiner Isolation bedeutet. Fortan ist wieder soziale Teilhabe ohne umfassende Schutzmaßnahmen möglich. Mit einer Verkürzung der ansteckenden Phase verringert sich ebenfalls das Risiko andere Personen anzustecken. Dieser Aspekt ist sowohl patientenrelevant als auch von Bedeutung für die öffentliche Gesundheit.

Tabelle 4-113: Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf

	TMC207/BR			Kontrollarm ¹			TMC207 vs. Placebo	Ausmaß des Zusatznutzens
	N	n (%)	Median in Tagen (Min; Max)	N	n (%)	Median in Tagen (Min; Max)	HR [95%-KI]; p-Wert Differenz der Mediane (Tage)	
C208								
Woche 24	79	59 (74,7)	72 (56; 87)	81	46 (56,8)	125 (98; 168)	HR: 2,55 [1,68; 3,87]; p < 0,0001 53	
Woche 72	79	54 (68,4)	86 (70; 98)	81	45 (55,6)	168 (125; 341)	HR: 1,80 [1,19; 2,72]; p= 0,0052 82	
Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	48 (60,8)	86 (70;112)	81	37 (35,7)	345 (140; NE)	HR: 2,01 [1,29;3,14]; p= 0,0020 259	Erheblicher Zusatznutzen
C209^a								
Finale Analyse (bis zu Woche 120)	205	148 (72,2)	84 (NV)	NV			NV	
^a : Ergänzend dargestellt, ¹ der Kontrollarm beinhaltet für die Studie C208 den Vergleich mit Placebo/BR; für die weiteren Studien existierte kein Kontrollarm %: Prozent, BR: Sockeltherapie, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NV: nicht vorhanden, RR: Relatives Risiko, WHO: Weltgesundheitsorganisation								

Die Analyse der Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24 zeigt in der RCT C208 die Überlegenheit von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo, jeweils zusammen mit der Sockeltherapie. Das Ergebnis ist statistisch signifikant (HR [95%KI]: 2,55 [1,68; 3,87]; p=<0,0001). Im Bedaquilin/BR-Arm beträgt die Zeit bis zur Erregerfreiheit 72 Tage vs. 125 Tage bei Patienten im Placebo/BR-Arm.

Der Vorteil von Bedaquilin bleibt auch für die beiden anderen Untersuchungszeiträume (Woche 72 und Woche 120) erhalten und ist statistisch signifikant. In der Analyse zu Woche 72 beträgt die Zeit bis zur Erregerfreiheit 86 vs.168 Tage (HR [95%KI]: 1,80 [1,19; 2,72]; p=0,0052). In der finalen Analyse (bis zu Woche 120) beträgt die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Interventionsarm Bedaquilin/BR im Median 86 Tage im Vergleich zu 345 Tagen im

Kontrollarm Placebo/BR (HR [95%KI]: 2,01 [1,29; 3,14]; p=0,0020). Somit verkürzt sich unter Bedaquilin/BR die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Median um 259 Tage im Vergleich zu Placebo/BR.

In der Studie C209 ist die mediane Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf zum Zeitpunkt der finalen Analyse mit 84 Tagen nahezu deckungsgleich mit den Ergebnissen der RCT C208.

Insgesamt lässt sich somit festhalten, dass unter Bedaquilin eine Erregerfreiheit im Auswurf erheblich schneller erzielt werden kann. Dies ist für den einzelnen Patienten relevant, da er fortan wieder am sozialen Leben teilnehmen kann. Insbesondere kommt es bei der durch Tröpfcheninfektion übertragenden TB durch die Verkürzung der Ansteckungsfähigkeit konsequenterweise auch zu einer Reduktion der Transmissionsraten. Dies ist von enormer gesamtgesellschaftlicher Bedeutung, da die Ausbreitung der MDR-TB und die Entwicklung weiterer Resistenzen verhindert werden können. Daraus ergibt sich für den **Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit** einer **erheblicher Zusatznutzen**.

Zusammenfassung Morbidität

In der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Bedaquilin. So erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, eine Heilung zu erreichen, unter der Therapie mit Bedaquilin 1,67-fach (nach WHO-Definition 2008) bzw. 2,56-fach (nach WHO-Definition 2013). Im Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit zeigt sich ebenfalls eine bisher bei den nur schwer therapierbaren Patienten mit einer MDR-TB nicht erreichte Verbesserung.

Insgesamt ergibt sich damit in der **Nutzenkategorie Morbidität** für Heilung und Zeit bis zur Erregerfreiheit ein Zusatznutzen, der mit dem Ausmaß **erheblich** einzustufen ist.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die nachgewiesene Sicherheit und Verträglichkeit eines Arzneimittels ist Voraussetzung für die Behandlung eines Patienten und gesetzlich verankert. Unerwünschte Ereignisse (UE), die mit Hilfe der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit erfasst werden, können in Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit Einfluss auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten haben.

Tabelle 4-114: Gesamtschau der Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR vs, Placebo/BR			Ausmaß des Zusatz- nutzens
	N	n N/n (%)	N	n N/n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert	
Studie C208								
Jegliche UE^a								
Gesamtrate zu Woche 24	79	77 (97,5)	81	77 (95,1)	2,00 [0,36; 11,24]; p=0,4314	1,03 [0,96; 1,09]; p=0,6816	2,40 [-3,40; 8,30]; p=0,4203	
Gesamtrate zu Woche 72	79	78 (98,7)	81	79 (97,5)	1,98 [0,17; 22,22]; p=0,5817	1,01 [0,97; 1,06]; p=1,0000	1,20 [-3,00; 5,40]; p=0,5729	
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	78 (98,7)	81	79 (97,5)	1,98 [0,17; 22,22]; p=0,5817	1,01 [0,97; 1,06]; p=1,0000	1,20 [-3,00; 5,40]; p=0,5729	
Schwere UE (Grad ≥ 3)								
Gesamtrate zu Woche 24 ^a	79	22 (27,8)	81	19 (23,5)	1,26 [0,62; 2,56]; p= 0,5251	1,19 [0,7; 2,02]; p=0,5887	4,4 [-9,1; 17,9]; p=0,5245	
Gesamtrate zu Woche 72 ^a	79	34 (43,0)	81	29 (35,8)	1,36 [0,72; 2,56]; p=0,3495	1,20 [0,82; 1,77]; p=0,4188	7,2 [-7,90; 22,30]; p=0,3479	
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	34 (43,0)	81	29 (35,8)	1,36 [0,72; 2,56]; p=0,3495	1,20 [0,82; 1,77]; p=0,4188	7,2 [-7,90; 22,30]; p=0,3479	Kein Zusatz- nutzen / kein Schaden
Schwerwiegende UE								
Gesamtrate zu Woche 24 ^a	79	6 (7,6)	81	1 (1,2)	6,58 [0,77; 55,92]; p=0,0846	6,15 [0,76; 49,95]; p=0,0620	6,4 [0,0; 12,7]; p=0,0485	
Gesamtrate zu Woche 72 ^a	79	19* (24,1)	81	15 (18,5)	1,39 [0,65; 2,96]; p=0,9395	1,30 [0,71; 2,37]; p=0,4425	5,5 [-7,1; 18,2]; p=0,3919	
Gesamtrate	79	18	81	15 (18,5)	1,30	1,23	4,3	Kein

Finale Analyse (bis zu Woche 120)		(22,8)			[0,60; 2,8]; p=0,5055	[0,67; 2,27]; p=0,5607	[-8,3; 16,8]; p=0,5047	Zusatz- nutzen / kein Schaden
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR oder Placebo/BR führen								
Gesamtrate zu Woche 24 ^a	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,81 [0,21; 3,14]; p=0,7611	0,82 [0,23; 2,94]; p=1,0000	-1,1 [-8,2; 6,0]; p=0,7604	
Gesamtrate zu Woche 72 ^a	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,81 [0,21; 3,14]; p=0,7611	0,82 [0,23; 2,94]; p=1,0000	-1,1 [-8,2; 6,0]; p=0,7604	
Gesamtrate Finale Analyse (bis zu Woche 120)	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,81 [0,21; 3,14]; p=0,7611	0,82 [0,23; 2,94]; p=1,0000	-1,1 [-8,2; 6,0]; p=0,7604	Kein Zusatz- nutzen / kein Schaden
Studie C209 – Finale Analyse (bis zu Woche 120)^a								
Jegliche UE	233	219 (94)	NV	NV	NV	NV	NV	
Schwere UE (Grad ≥ 3) ^a	233	78 (33,5)	NV	NV	NV	NV	NV	
Schwerwiegende UE	233	47 (20,2)	NV	NV	NV	NV	NV	
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	233	6 (2,6)	NV	NV	NV	NV	NV	
C3001 – Finale Analyse (bis zu Woche 120)^a								
Jegliche UE	57	50 (87,7)	NV	NV	NV	NV	NV	
Schwere UE (mit Grad ≥ 3)	57	15 (26,3)	NV	NV	NV	NV	NV	
Schwerwiegende UE	57	8 (14,0)	NV	NV	NV	NV	NV	
UE, die zum Therapieabbruch von TMC207/BR führen	57	2 (3,5)		NV	NV	NV	NV	
^a : Ergänzend dargestellt, *: Es gibt eine Diskrepanz von einem Patienten in der Analyse zu Woche 72, der dort als								

SUE eingestuft wurde, in der Analyse zu 120 lediglich als UE klassifiziert wurde.

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population der Studie C208, OR, RR, RD; die zugehörigen p-Werte und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen wurde die unstratifizierte Analyse verwendet.

#: Prozent; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio; RD: Absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

In der RCT C208 werden **jegliche unerwünschten Ereignisse** von fast allen Studienteilnehmern sowohl im Interventionsarm mit Bedaquilin als auch im Kontrollarm mit Placebo jeweils zusammen mit der Sockeltherapie im Analysezeitraum Woche 24 berichtet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den beiden Studienarmen. Dieses Ergebnis bleibt für die beiden weiteren Analysezeitpunkte Woche 72 und der finalen Analyse (bis Woche 120) bestehen. **Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** ebenso wie **unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten**, treten nicht signifikant häufiger in einem der beiden Studienarme zum Analysezeitpunkt Woche 24 auf. Diese Ergebnisse bleiben für die beiden weiteren Analysezeitpunkte Woche 72 und in der finalen Analyse (bis Woche 120) bestehen.

Zudem liegen in der RCT C208 bei den **unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (nach SMQ)** zu allen drei untersuchten Analysezeitpunkten in Woche 24, 72 und 120 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen vor.

In den Studie C209 und C3001 werden jegliche unerwünschten Ereignisse von fast allen Studienteilnehmern berichtet (94% und 87,7%). **Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)** treten in den Studien C209 und C3001 bei 33,5 % bzw. 26,3 %, der Patienten auf. **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** werden in den Studien C209 und C3001 bei 20,2 % bzw. 14,0 %, der Patienten berichtet. **UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin/BR führen**, werden bei 2,62 % bzw. 3,52 % der Patienten in den Studien C209 und C3001 berichtet.

Insgesamt zeigt die RCT C208, dass Bedaquilin ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie Placebo jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie hat. Auch während der intensiven Phase der Therapie, in der Bedaquilin aktiver Bestandteil des Therapieregimes ist, können in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Sicherheit und Verträglichkeit zwischen den beiden Armen festgestellt werden. Die Ergebnisse der einarmigen Studien C209 und C3001 zur Sicherheit und Verträglichkeit sind konsistent mit den Ergebnissen der RCT C208.

Zusammenfassung Sicherheit und Verträglichkeit

In der Nutzenkategorie **Sicherheit und Verträglichkeit** ergibt sich in den drei unterschiedlichen Zeiträumen zu Woche 24, zu Woche 72 und in der finalen Analyse (bis zu Woche 120) ein vergleichbares Sicherheitsprofil für Bedaquilin im Vergleich zu Placebo

jeweils mit einer Sockeltherapie, so dass sich insgesamt **kein Zusatznutzen / kein Schaden** für Bedaquilin ergibt.

Gesamtbewertung

Bei der MDR-TB handelt es sich um eine schwere Infektionskrankheit, die unbehandelt zum Tod führt. Für die medikamentöse Behandlung stehen nur sehr begrenzte therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Grund hierfür ist, dass der ursächliche Erreger der TB, das *Mycobacterium tuberculosis*, aufgrund seiner speziellen Eigenschaften im Zellwandaufbau, insbesondere wegen seiner besonderen „Ummantelung“, besonders widerstandsfähig und damit weitestgehend unangreifbar für Antibiotika ist. Gegen die wenigen wirksamen Medikamente entwickelt *M. tuberculosis* zunehmend Resistenzen, so dass es zu einer Verknappung der ohnehin nur begrenzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und effektiven Wirkprinzipien kommt. Bei diesen Patienten mit einer MDR-TB, für die mit den bestehenden Therapieoptionen kein wirksames Regime zusammengestellt werden kann, kann Bedaquilin einen wichtigen Beitrag zur Heilung leisten und somit zur Schließung einer therapeutischen Lücke beitragen.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bedaquilin liegen mit der Studie C208 in der Gesamtschau Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität sowie zur Sicherheit und Verträglichkeit aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2-Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor, die einen Studienzeitraum bis zu 120 Wochen umfasst. Ergänzend wird die Evidenz aus einer vergleichenden retrospektiven Kohortenstudie und zwei einarmigen, klinischen Studien herangezogen.

Die Ergebnisse zur Mortalität bzw. dem Gesamtüberleben in der RCT C208 zeigen für Bedaquilin/BR im Vergleich zu Placebo/BR eine numerisch erhöhte Mortalität, die statistisch nicht signifikant ist. Da auf Grundlage der RCT C208 eine abschließende Beurteilung der Mortalität nicht vorgenommen werden kann und die außerhalb der RCT 208 gewonnene Evidenz nicht für eine erhöhte Mortalität unter Bedaquilin spricht, kann weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen in der Kategorie Mortalität abgeleitet werden.

Die Betrachtung der Morbidität mit den patientenrelevanten Endpunkten Heilung und Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf zeigt konsistente, statistisch signifikante Effekte zugunsten von Bedaquilin/BR. Die patientenrelevanten Morbiditätseindpunkte zeigen eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Bedaquilin. So erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, eine Heilung zu erreichen, unter der Therapie mit Bedaquilin auf das 1,67-fache (nach WHO-Definition 2008) bzw. 2,56-fache (nach WHO-Definition 2013). Auch im Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit zeigt sich bei den nur schwer therapierbaren Patienten mit einer MDR-TB eine bisher nicht erreichte Verbesserung.

Die hohe Wirksamkeit wird erzielt bei einem in der Gesamtbetrachtung der Sicherheit und Verträglichkeit vergleichbaren Sicherheitsprofil von Bedaquilin zu Placebo jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie. Zur Lebensqualität werden keine Daten erhoben.

Im Ergebnis ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Bedaquilin, das in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt, unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, und des therapeutischen Ziels, der Heilung der MDR-TB, sowie der Bedeutung für die öffentliche Gesundheit bei der Behandlung der Erkrankung, **als erheblich einzustufen**.

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

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

Tabelle 4-115: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit pulmonaler MDR-TB, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

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

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie C208 und die nicht randomisierte, klinische Studie C209 sind zulassungsbegründende Studien. Die nicht randomisierte Studie C3001 ist integraler Bestandteil des RMP. Die Evidenz wird durch eine systematische Literaturrecherche nach vergleichenden Studien ergänzt. Die dabei identifizierte nicht randomisierte, vergleichende retrospektive Kohortenstudie Südafrika wird ergänzend herangezogen.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

TMC207-TiDP13-C208 (NCT00449644) – C208
TMC207-TiDP13-C208: Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Participants With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB)
Studiendokumente
Studienprotokoll C208 (52)
Interim-SAP C208 (53)
Finaler SAP C208 (54)
Interim-CSR C208 (31)
Finaler CSR C208 (23)
Publikationen
Diacon et al. 2014 (19)
Studienregistereinträge
Clinicaltrials.gov NCT00449644 (20)
EU CT Eudra-CT 2007-004462-40 (55)
WHO ICTRP NCT00449644 (56)

TMC207-TiDP13-C209 (NCT00910871) - C209
A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB
Studiendokumente
Studienprotokoll (46)
Finaler SAP (57)
Finaler CSR C209 (39)
Publikationen
Pym et al. 2016 (41)
Studienregistereinträge
Clinicaltrials.gov NCT00910871 (40)
EU CT Eudra-CT EUCTR2008-008444-25-LV (58)
WHO ICTRP PER-128-09 (ohne Studientitel) (59)

Retrospektive Kohortenstudie Südafrika
Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study
Studiendokumente
nicht verfügbar
Publikationen
Schnippel et al. 2018 (35)
Studienregistereinträge
nicht verfügbar

C3001
Early Access of TMC207 in Combination With Other Anti-tuberculosis (TB) Drugs in Subjects With Extensively Drug Resistant (XDR) or Pre-XDR Pulmonary TB
Studiendokumente
Studienprotokoll (60)
SAP C3001 (61)
CSR C3001 (42)
Publikationen
nicht vorhanden
Studienregistereinträge
Clinicaltrials.gov NCT01464762 (43)
EU CT Eudra-CT EUCTR 2010-021125-12 (62)

4.7 Referenzliste

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

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI. Ausgabe 1. März 2016.* 2016.
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2016/1-2016.pdf>.
2. Janssen-Cilag International NV. *SIRTURO® 100 mg Tabletten Fachinformation.* Stand: März 2018 2018 [13.08.2018]. <http://www.fachinfo.de>.
3. SGB V. *Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch. Gesetzliche Krankenversicherung, Stand: Zuletzt geändert durch Art. 4 G v. 17.8.2017 I 3214. § 35 Festbeträge für Arznei- und Verbandmittel 2017* [17.07.2018]. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35.html.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. März 2018. Stand: 6. Juli 2018.* 2018. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf.
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
6. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. *The Cochrane Highly Sensitive Search Strategies for identifying randomized trials in MEDLINE 2008* [14.11.2018]. http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_4_11_1_the_cochrane_highly_sensitive_search_strategies_for.htm.
7. SIGN. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network Search filters - Observational studies* 2018 [27.11.2018]. <https://www.sign.ac.uk/search-filters.html>.
8. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, Diel R, Feiterna-Sperling C, Haas W, et al. *[Tuberculosis Guideline for Adults - Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)].* Pneumologie. 2017;71(6):325-97.
9. WHO. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2008* [10.09.2018]. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf?ua=1.
10. WHO. *Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision (updated December 2014)* 2014 [3.09.2018].

- http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1.
11. IQWiG. *Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017* 2017 [27.08.2018]. https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
 12. Weber E, Groneberg DA, Nienhaus A, Bundschuh M. *Tuberkulose*. Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie. 2016;66(5):321-30.
 13. WHO. *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis* 2014 [4.09.2018]. http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/.
 14. Alene KA, Clements ACA, McBryde ES, Jaramillo E, Lonnoth K, Shaweno D, et al. *Mental health disorders, social stressors, and health-related quality of life in patients with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis*. J Infect. 2018.
 15. Gartlehner G, Moore CG. *Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence*. International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2008;24(2):170-7.
 16. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. *Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment*. Pharmacoeconomics. 2008;26(9):753-67.
 17. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. *Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews*. British Medical Journal. 2009;338:b1147.
 18. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. *A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered*. Journal of Clinical Epidemiology. 2009;62(8):857-64.
 19. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. *Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline*. The New England journal of medicine. 2014;371(8):723-32.
 20. Janssen Infectious Diseases BVBA. *ClinicalTrials.gov: 2007-004462-40. TMC207-TiDP13-C208: Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Participants With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB)* 2014 [6.12.2018]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00449644>.
 21. IUATLD. *The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409290>; January 26, 2018. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409290>.
 22. Janssen Infectious Diseases BVBA. *ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC207 in Patients With Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01600963>; 2015. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01600963>.

23. Janssen Infectious Diseases - Diagnostics BVBA. *Clinical study report. A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the antibacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). TMC207-C208. EudraCT Number: 2007-004462-40. 13.11.2012. 2012.*
24. European Medicines Agency (EMA). *CHMP assessment report, SIRTURO, International non-proprietary name: bedaquiline, Procedure No. EMA/CHMP/329898/2013. 2013. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/sirturo-epar-public-assessment-report_en.pdf.*
25. Janssen-Cilag International NV. *SIRTURO® 100 mg Tabletten Fachinformation. Stand: März 2014 2014. <http://www.fachinfo.de>.*
26. Janssen-Cilag International NV. *SIRTURO® 100 mg Tabletten Fachinformation. Stand: Dezember 2014 2014. <http://www.fachinfo.de>.*
27. WHO. *WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis, 2016 Update* Geneva: World Health Organization; 2016 [3.09.2018]. <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>.
28. Robert Koch-Institut (RKI). *Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2017 2018 [6.11.2018]. <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2017.pdf?blob=publicationFile>.*
29. Heyckendorf J, van Leth F, Avsar K, Glatki G, Gunther G, Kalsdorf B, et al. *Treatment responses in multidrug-resistant tuberculosis in Germany. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(4):399-406.*
30. Robert Koch-Institut (RKI). *Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Borstel 2007 [14.12.2018]. https://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2007/18_2007_Anlagen/NRZ_Borstel.html.*
31. Janssen Infectious Diseases-Diagnostics BVBA. *Clinical Study Report. TMC207-C208-Stage 2-Interim Analysis. A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the antibacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). C208 Stage 2. 09.05.2012. 2012.*
32. Janssen Infectious Diseases - Diagnostics BVBA. *Addendum to final clinical study report: A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). Protocol TMC207-C208; Phase 2 TMC207 (bedaquiline). Addendum to TMC207-C208 Stage 2 Final Clinical Study Report, dated 13 November 2012. EudraCT Number: 2007-004462-40. EDMS-ERI-60443313. 16 August 2013. 2013.*

33. Janssen-Cilag GmbH. *Zusatzanalysen*. 2018.
34. Janssen-Cilag GmbH. *Patientenschlüssel "Weitere Informationen zu den Todesfällen in der RCT C208 mit den zugehörigen Patienten-IDs in der Studie"*. 2018.
35. Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, Meintjes G, Master I, Ismail N, et al. *Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study*. The Lancet Respiratory Medicine. 2018;6(9):699-706.
36. WHO. *Treatment of tuberculosis - Guidelines for national programmes* Geneva: World Health Organization; 2010 [3.09.2018]. <https://www.who.int/tb/publications/9789241547833/en/>.
37. Jacobson KR, Barnard M, Kleinman MB, Streicher EM, Ragan EJ, White LF, et al. *Implications of Failure to Routinely Diagnose Resistance to Second-Line Drugs in Patients With Rifampicin-Resistant Tuberculosis on Xpert MTB/RIF: A Multisite Observational Study*. Clin Infect Dis. 2017;64(11):1502-8.
38. Janssen-Cilag GmbH. *Berechnung von OR, RR, RD für die Südafrika-Kohorte (Excel-Sheet)*. 2019.
39. Janssen Infectious Diseases-Diagnostics BVBA. *Clinical Study Report. A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. Protocol TMC207-TiDP13-C209; Phase 2. TMC207 (bedaquiline). EudraCT Number: 2008-008444-25. EDMS-ERI-63750145, 1.0. 30.10.2013* 2013.
40. Janssen Infectious Diseases BVBA. *ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smear-positive Pulmonary MDR-TB*. April 24, 2015. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910871>.
41. Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C, et al. *Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drugresistant tuberculosis*. European Respiratory Journal. 2016;47(2):564-74.
42. Janssen Research & Development. *Clinical Study Report. Early Access of TMC207 in Combination With Other Anti-tuberculosis (TB) Drugs in Subjects With Extensively Drug Resistant (XDR) or Pre-XDR Pulmonary TB. Protocol TMC207TBC3001; Early Access Program TMC207 (bedaquiline). EudraCT Number: 2010-021125-12. 15 June 2017. EDMS-ERI-140775552, version 1.0*. 2017.
43. Janssen Infectious Diseases BVBA. *ClinicalTrials.gov: Early Access of TMC207 in Patients With Extensively Drug Resistant or Pre-XDR Pulmonary Tuberculosis*. November 27, 2017 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01464762>.
44. Janssen-Cilag GmbH. *Patientenschlüssel "Weitere Informationen zu den Todesfällen in der RCT C209 mit den zugehörigen Patienten-IDs in der Studie"*. 2018.

45. Pfyffer GE, Palicova F, Rusch-Gerdes S. *Testing of susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to pyrazinamide with the nonradiometric BACTEC MGIT 960 system*. J Clin Microbiol. 2002;40(5):1670-4.
46. Tibotec BVBA. *Revised Clinical Trial Protocol. A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. Trial No: TMC207-TiDP13-C209. EudraCT number 2008-008444-25. 29.10.2011. 2011.*
47. European Medicines Agency (EMA). *Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to address the clinical development of new agents to treat pulmonary disease due to Mycobacterium tuberculosis. EMA/CHMP/EWP/14377/2008 Rev. 1. 20.07.2018 2017.* https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/addendum-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-address_en.pdf.
48. AM-NutzenV. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) 2017 [16.08.2018].* <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
49. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JC, Anderson LF, Baghaei P, et al. *Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis*. Lancet. 2018;392(10150):821-34.
50. European Medicines Agency (EMA). *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 09-12 April 2018. EMA/PRAC/288660/2018 2018 [19.12.2018].* https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018_en.pdf.
51. WHO. *Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) 2018 [23.10.2018].* http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf.
52. Tibotec BVBA. *Revised clinical trial protocol. A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). TMC207-TiDP13-C208. 29.10.2011. 2011.*
53. Tibotec BVBA. *Interim statistical analysis plan. A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). Protocol: TMC207-TiDP13-C208. 14.09.2011. 2011.*

54. Janssen Research & Development. *Statistical Analysis Plan. A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). Protocol TMC207-TiDP13-C208: Phase 2. TMC207, bedaquiline. 26.10.2012. 2012.*
55. Tibotec BVBA. *EU-CTR: A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB).* 28 July 2016 (this version publication date). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004462-40/LV>.
56. Janssen Infectious Diseases BVBA. *WHO ICTRP: A Phase II, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Trial to Evaluate the Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Subjects With Newly Diagnosed Sputum Smear-positive Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB) (scientific title). TMC207-TiDP13-C208: Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Participants With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB). (public title).* <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00449644>; 2017. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00449644>.
57. Janssen Infectious Diseases - Diagnostics BVBA. *Statistical Analysis Plan. A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB, Protocol TMC207-C209; Phase II. TMC207 (Bedaquiline), EDMS- ERI-56892744. 13.05.2013 2013.*
58. Janssen Infectious Diseases BVBA. *EU-CTR: A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. . 2016.* <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-008444-25>.
59. Janssen Infectious Diseases - Diagnostics BVBA. *WHO ICTRP: <Titel nicht verfügbar>.* <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-128-09>; 2010. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-128-09>.
60. Janssen Infectious Diseases BVBA. *Clinical Trial Protocol Amendment. Early access of TMC207 in combination with other anti-tuberculosis (TB) drugs in subjects with extensively drug resistant (XDR) or pre-XDR pulmonary TB. Study No. TMC207TBC3001. 7 May, 2012. EudraCT-Number 2010-021125-12. 2012.*
61. Janssen Research & Development. *Statistical Analysis Plan. Early access of TMC207 in combination with other anti-tuberculosis (TB) drugs in subjects with extensively drug resistant (XDR) or pre-XDR pulmonary TB. Protocol TMC207TBC3001, Final Analysis. TMC207, bedaquiline. 23.02.2017. 2017.*
62. Janssen Infectious Diseases BVBA. *EU-CTR: TMC207TBC3001 - Early Access of TMC207 in Patients with Extensively Drug Resistant (XDR) or Pre-XDR Pulmonary*

Tuberculosis (TB). December 15, 2017. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021125-12.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷]; – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 November 15	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (5)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp bedaquiline/	1105
2	(bedaquilin* or sirturo or tmc207 or tmc 207 or r207910 or r 207910).mp	1406
3	843663-66-1.rn.	1059
4	1 OR 2 OR 3	1406
5	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1593696
6	4 AND 5	136
7	remove duplicates from 6	133

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2018	
Zeitsegment	1946 to November 15, 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (5) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (6)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	bedaquilin*.mp.	497
2	(sirturo or tmc207 or tmc 207 or r207910 or r 207910).mp	28
3	1 OR 2	537
4	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	559344
5	randomized.ab.	193244
6	placebo.ab.	185257
7	clinical trials as topic.sh.	185257
8	randomly.ab.	300350
9	trial.ti.	190023
10	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	1182117
11	exp animals/ not humans.sh.	4515620
12	10 not 11	1087457
13	randomized controlled trial.pt.	471434
14	randomized.mp.	762336
15	placebo*.mp.	213692
16	13 OR 14 OR 15	832743
17	3 AND 12	66
18	3 AND 16	36
19	17 OR 18	74
20	remove duplicates from 19	74

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2018	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2018	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Recherchedatum	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	bedaquilin*.mp.	52
2	(sirturo or tmc207 or tmc 207 or r207910 or r 207910).mp.	17
3	1 OR 2	56
4	remove duplicates from 3	55

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Zusätzlich zur Recherche nach RCT wird in den Datenbanken Embase und MEDLINE mit dem Suchfilter für „Observational Studies“ des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht (7). Die Trefferliste der RCT-Suche in den Datenbanken Embase, MEDLINE und Cochrane CENTRAL (Anhang 4-A1) wird nach dem entsprechenden Studientyp (siehe Einschlusskriterium Studientyp 5b) gescreent.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 November 15	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (5)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp bedaquiline/	1105
2	(bedaquilin* or sirturo or tmc207 or tmc 207 or r207910 or r 207910).mp	1406
3	843663-66-1.rn.	1059
4	1 OR 2 OR 3	1406
5	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1593696
6	4 AND 5	136
7	remove duplicates from 6	133
8	exp clinical study/	8718709
9	exp case control study/	150818
10	case control study.mp.	179503
11	exp family study/	25031
12	exp longitudinal study/	118668
13	exp retrospective study/	708713
14	exp prospective study/	483732
15	exp cohort analysis/	417.847
16	(Cohort adj (study or studies)).mp.	242767
17	(Case control adj (study or studies)).tw.	117.514
18	(follow up adj (study or studies)).tw.	58.023
19	(observational adj (study or studies)).tw.	134.254
20	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.	97532
21	(cross sectional adj (study or studies)).tw.	174012
22	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	9037843
23	4 and 22	328
24	23 not 7	274
25	24 not medline.cr.	265
26	remove duplicates from 25	260

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 November 15	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (5) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (6)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	bedaquilin*.mp.	497
2	(sirturo or tmc207 or tmc 207 or r207910 or r 207910).mp.	128
3	1 or 2	537
4	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	559344
5	randomized.ab.	426616
6	placebo.ab.	193244
7	clinical trials as topic.sh.	185.257
8	randomly.ab.	300.350
9	trial.ti.	190.023
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	1.182.117
11	exp animals/ not humans.sh.	4.515.620
12	10 not 11	1.087.457
13	randomized controlled trial.pt.	471434
14	randomized.mp.	762.336
15	placebo*.mp.	213.692
16	13 or 14 or 15	832743
17	3 and 12	66
18	3 and 16	36
19	17 or 18	74
20	remove duplicates from 19	74
21	exp Epidemiologic Studies/	2230893
22	exp Case-Control Studies/	953548
23	exp Cohort Studies/	1797320
24	Case control.tw.	111345

25	(cohort adj (study or studies)).tw.	164830
26	Cohort analy*.tw.	6551
27	(Follow up adj (study or studies)).tw.	45912
28	(observational adj (study or studies)).tw.	86316
29	Longitudinal.tw.	212516
30	Retrospective.tw.	446972
31	Cross sectional.tw.	292360
32	cross sectional studies.mp.	284308
33	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32f	2674882
34	3 and 33	34
35	34 not 20	28
36	remove duplicates from 35	28

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2018	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2018	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Recherchedatum	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	bedaquilin*.mp.	52
2	(sirturo or tmc207 or tmc 207 or r207910 or r 207910).mp.	17
3	1 OR 2	56
4	remove duplicates from 3	55

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS]; AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE];
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	3.12.2018
Suchstrategie in Expert Search	bedaquiline OR sirturo OR TMC207 OR "TMC 207" OR R207910 OR "R 207910"
Einschränkung	Keine Einschränkungen
Treffer	37

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	3.12.2018
Suchstrategie	bedaquiline OR sirturo OR TMC207 OR "TMC 207" OR R207910 OR "R 207910"
Einschränkung	Keine Einschränkungen
Treffer	8

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	3.12.2018
Suchstrategie in Basic Search	bedaquiline OR sirturo OR TMC207 OR TMC 207 OR R207910 OR R 207910
Einschränkung	Keine Einschränkungen
Treffer	57 records for 47 trials

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	3.12.2018
Suchstrategie	(((((ASUINN="bedaquilin"? OR ASUSUPPCODE="bedaquilin"? OR ASUODESCNAME="bedaquilin"?)) OR (ASUINN="sirturo"? OR ASUSUPPCODE="sirturo"? OR ASUODESCNAME="sirturo"?)) OR (ASUINN="tmc207"? OR ASUSUPPCODE="tmc207"? OR ASUODESCNAME="tmc207"?)) OR (ASUINN="tmc 207"? OR ASUSUPPCODE="tmc 207"? OR ASUODESCNAME="tmc 207"?)) OR (ASUINN="R207910"? OR ASUSUPPCODE="R207910"? OR ASUODESCNAME="R207910"?)) OR (ASUINN="R 207910"? OR ASUSUPPCODE="R 207910"? OR ASUODESCNAME="R 207910"?)) OR ASUCASNR="843663-66-1"? OR (TI=bedaquilin? OR CTTILAY=bedaquilin? OR CTABBRTI=bedaquilin?)) OR FT=bedaquilin?
Einschränkung	No restrictions
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Zur Identifizierung nicht randomisierter vergleichender Studien werden die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern auf Einschlusskriterium E5 b gescreent.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliographische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Anonymous. Tuberculosis - <i>TMC-207</i> . Manufacturing Chemist. 2010;80(7):24.	A7: Publikationstyp
2	Arnold A, Cooke GS, Kon OM, Dedicoat M, Lipman M, Loyse A, et al. <i>Drug resistant TB: UK multicentre study (DRUMS): Treatment, management and outcomes in London and West Midlands 2008-2014</i> . Journal of infection. 2017;74(3):260-71.	A5: Studientyp
3	Ashraf H. <i>A new weapon against TB?</i> Drug discovery today. 2005;10(4):230-1.	A7: Publikationstyp
4	Chawla G, Kaul D. <i>A new hope for MDR tuberculosis-Bedaquiline</i> . Current Medicine Research and Practice. 2014;4(5):233-4.	A7: Publikationstyp
5	Deoghare S. <i>Bedaquiline: A new drug approved for treatment of multidrug-resistant tuberculosis</i> . Indian Journal of Pharmacology. 2013;45(5):536-7.	A7: Publikationstyp
6	Dheda K, Esmail A, Limberis J, Maartens G. <i>Selected questions and controversies about bedaquiline: A view from the field</i> . International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2016;20(12):S24-S32.	A7: Publikationstyp
7	Hussar DA, Polyak G. <i>Lorcaserin, dimethyl fumarate, and bedaquiline fumarate</i> . Journal of the American Pharmacists Association. 2013;53(3):328-34.	A7: Publikationstyp
8	Moodley R, Godec TR, Team ST. <i>Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials</i> . European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society. 2016;25(139):29-35.	A7: Publikationstyp
9	Nunn A, Phillips PPJ, Abubakar I. <i>Treatment of pulmonary tuberculosis</i> . Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2013;19(3):273-9.	A7: Publikationstyp
10	Pandie M, Wiesner L, McIlleron H, Hughes J, Siwendu S, Conradie F, et al. <i>Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB</i> . Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016;71(4):1037-40.	A5: Studientyp
11	Pstragowski M, Zbrzena M., Bujalska-Zadroony, M. . <i>Advances in pharmacotherapy of tuberculosis</i> . Acta poloniae pharmaceutica - drug research. 2017;74(1):3.	A7: Publikationstyp
12	Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C, et al. <i>Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drugresistant tuberculosis</i> . European Respiratory Journal. 2016;47(2):564-74.	A5: Studientyp
13	Svensson EM, Dosne AG, Karlsson MO. <i>Population Pharmacokinetics of Bedaquiline and Metabolite M2 in Patients With Drug-Resistant Tuberculosis: The Effect of Time-Varying Weight and Albumin</i> . CPT: pharmacometrics & systems pharmacology. 2016;5(12):682-91.	A4: Endpunkte

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliographische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Anonymous. Tuberculosis - <i>TMC-207</i> . Manufacturing Chemist. 2010;80(7):24.	A7: Publikationstyp
2	Arnold A, Cooke GS, Kon OM, Dedicoat M, Lipman M, Loyse A, et al. <i>Drug resistant TB: UK multicentre study (DRUMS): Treatment, management and outcomes in London and West Midlands 2008-2014</i> . Journal of infection. 2017;74(3):260-71.	A7: Publikationstyp
3	Ashraf H. <i>A new weapon against TB?</i> Drug discovery today. 2005;10(4):230-1.	A7: Publikationstyp
4	Chawla G, Kaul D. <i>A new hope for MDR tuberculosis-Bedaquiline</i> . Current Medicine Research and Practice. 2014;4(5):233-4.	A7: Publikationstyp
5	Deoghare S. <i>Bedaquiline: A new drug approved for treatment of multidrug-resistant tuberculosis</i> . Indian Journal of Pharmacology. 2013;45(5):536-7.	A7: Publikationstyp
6	Dheda K, Esmail A, Limberis J, Maartens G. <i>Selected questions and controversies about bedaquiline: A view from the field</i> . International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2016;20(12):S24-S32.	A7: Publikationstyp
7	Hussar DA, Polyak G. <i>Lorcaserin, dimethyl fumarate, and bedaquiline fumarate</i> . Journal of the American Pharmacists Association. 2013;53(3):328-34.	A7: Publikationstyp
8	Moodley R, Godec TR, Team ST. <i>Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials</i> . European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society. 2016;25(139):29-35.	A7: Publikationstyp
9	Nunn A, Phillips PPJ, Abubakar I. <i>Treatment of pulmonary tuberculosis</i> . Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2013;19(3):273-9.	A7: Publikationstyp
10	Olayanju O, Limberis JD, Esmail A, Oelofse S, Gina P, Pietersen E, et al. <i>Long term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug resistant tuberculosis from South Africa</i> . American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018;197(MeetingAbstracts).	A5: Studientyp
11	Pandie M, Wiesner L, McIlleron H, Hughes J, Siwendu S, Conradie F, et al. <i>Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB</i> . Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016;71(4):1037-40.	A7: Publikationstyp
12	Pstragowski M, Zbrzena M., Bujalska-Zadroony, M. . <i>Advances in pharmacotherapy of tuberculosis</i> . Acta poloniae pharmaceutica - drug research. 2017;74(1):3.	A7: Publikationstyp
13	Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C, et al. <i>Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drugresistant tuberculosis</i> . European Respiratory Journal. 2016;47(2):564-74.	A7: Publikationstyp
14	Svensson EM, Dosne AG, Karlsson MO. <i>Population Pharmacokinetics of Bedaquiline and Metabolite M2 in Patients With Drug-Resistant Tuberculosis: The Effect of Time-Varying Weight and Albumin</i> . CPT: pharmacometrics & systems pharmacology. 2016;5(12):682-91.	A4: Endpunkte
15	Zhao Y, Fox T, Manning K, Stewart A, Tiffin N, Khomo N, et al. <i>Improved treatment outcomes with bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug resistant tuberculosis: a retrospective cohort study</i> . Clin Infect Dis. 2018.	A5: Studientyp

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
001	Janssen Infectious Diseases BVBA. November 27, 2017. ClinicalTrials.gov: Early Access of TMC207 in Patients With Extensively Drug Resistant or Pre-XDR Pulmonary Tuberculosis https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01464762	NCT01464762	Studientyp
002	Médecins Sans Frontières. October 10, 2018. ClinicalTrials.gov: Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765	NCT02754765	Publikationstyp
003	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). August 23, 2018. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Bedaquiline in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children, and Adolescents With Multidrug-Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906007	NCT02906007	Population
004	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). August 7, 2018. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048	NCT02583048	Intervention
005	Global Alliance for TB Drug Development. April 26, 2017. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Early Bactericidal Activity in Pulmonary Tuberculosis (TMC207-CL001) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215110	NCT01215110	Intervention
006	Global Alliance for TB Drug Development, December 13, 2016. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Early Bactericidal Activity in Pulmonary Tuberculosis With Clofazimine (C)-TMC207 (J)-PA-824 (Pa)-Pyrazinamide (Z) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691534	NCT01691534	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
007	Global Alliance for TB Drug Development. February 28, 2017. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Early Bactericidal Activity in Pulmonary Tuberculosis With(J-M-Pa-Z) (NC-001) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215851	NCT01215851	Intervention
008	Médecins Sans Frontières, France, Interactive Research and Development, Harvard Medical School, Epicentre, August 31, 2018. ClinicalTrials.gov:Expand New Drugs for TB endTB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259269	NCT03259269	Studientyp
009	Fukujuji Hospital, Kiyose, Japan; Kinki-chuo Chest Medical Center, Sakai, Japan. May 24, 2018. ClinicalTrials.gov: An Exploratory Study of TMC207 in Japanese Participants With Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365623	NCT02365623	Studientyp
010	Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa. September 6, 2018. ClinicalTrials.gov: The Individualized M(X) Drug-resistant TB Treatment Strategy Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237182	NCT03237182	Studientyp
011	University of Cape Town University of Limpopo, Walter Sisulu University, University of Stellenbosch, University of Cape Town Lung Institute. October 26, 2016. ClinicalTrial.gov: An Open-label RCT to Evaluate a New Treatment Regimen for Patients With Multi-drug Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454205	NCT02454205	Intervention
012	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). November 20, 2018. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	NCT00042289	Studientyp
013	Janssen Research & Development, LLC. November 7, 2018. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study to Evaluate Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for Treatment of Children/Adolescents Pulmonary MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354014	NCT02354014	Population
014	Global Alliance for TB Drug Development. . August 1, 2018. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Open Label Partially Randomized Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in Adult Subjects With Drug-Sensitive or Multi Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193776	NCT02193776	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
015	Global Alliance for TB Drug Development. May 18, 2018. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333799	NCT02333799	Intervention
016	Global Alliance for TB Drug Development. January 14, 2016. ClinicalTrials.gov: PK Interaction Between Rifapentine or Rifampicin and a Single Dose of TMC207 in Healthy Subjects (TMC207-CL002) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216331	NCT02216331	Studientyp
017	Beijing Children's Hospital, Shandong University, Robert Debré Hospital, Rennes University Hospital. August 15, 2018. ClinicalTrials.gov: Population Pharmacokinetics of Anti-tuberculosis Drugs in Children With Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625739	NCT03625739	Population
018	Janssen Research & Development, LLC. September 3, 2018. ClinicalTrials.gov: A Prospective Patient Registry of Patients Exposed to Bedaquiline https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274389	NCT02274389	Studientyp
019	Medecins Sans Frontieres, Netherlands, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Global Alliance for TB Drug Development, University College, London, Drugs for Neglected Diseases, Swiss Tropical & Public Health Institute, eResearch Technology, Inc., Ministry of Health, Republic of Uzbekistan, World Health Organization, Ministry of Health, Belarus, TB & HIV Investigative Network (THINK), Liverpool School of Tropical Medicine. March 15, 2018. ClinicalTrials.gov: Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimen(s) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589782	NCT02589782	Intervention
020	Global Alliance for TB Drug Development, September 27, 2018. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Various Doses and Treatment Durations of Linezolid Plus Bedaquiline and Pretomanid in Participants With Pulmonary TB, XDR-TB, Pre- XDR-TB or Non-responsive/Intolerant MDR-TB (ZeNix). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086486	NCT03086486	Intervention
021	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). April 4, 2013. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, and Effect of TMC207 and Efavirenz in Healthy Volunteers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992069	NCT00992069	Population
022	Tibotec BVBA. December 20, 2012. ClinicalTrials.gov: A Study of TMC207 in Patients With Moderately Impaired Hepatic Function https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012284	NCT01012284	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
023	Janssen Infectious Diseases BVBA. March 18, 2014. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Relative Bioavailability of TMC207 Following Single-Dose Administrations of Two Pediatric Formulations in Healthy Adult Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01803373	NCT01803373	Population
024	Tibotec BVBA. March 19, 2013. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Relative Oral Bioavailability of Single Dose Administration of TMC207, Under Fed and Fasted Conditions in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946842	NCT00946842	Population
025	Janssen Research & Development, LLC. December 5, 2018. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bedaquiline (TMC207) in Participants With Multibacillary Leprosy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384641	NCT03384641	Population
026	International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group, US National Institute of Allergy and Infectious Diseases, US National Institute of Child Health and Human Development, National Institute of Mental Health (NIMH). July 28, 2017. ClinicalTrials.gov: TASK-002: Bioequivalence of Bedaquiline 400mg Administered in Crushed Form Compared to Tablet Form in Healthy Male and Female Adults Under Fed Conditions (BDQ Crush Study) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032367	NCT03032367	Studientyp
027	Janssen Infectious Diseases BVBA. December 2, 2015. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC207 in Patients With Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01600963	NCT01600963	Publikationstyp
028	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). April 21, 2017. ClinicalTrials.gov: TMC207 +/- Rifabutin/Rifampin https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341184	NCT01341184	Studientyp
029	Tibotec BVBA. August 15, 2012. ClinicalTrials.gov: TMC207-C202: Study to Evaluate Bactericidal Activity of Multiple Oral Doses of TMC207 in Subjects With Sputum-Smear Positive Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00523926	NCT00523926	Intervention
030	Tibotec BVBA. November 6, 2012. ClinicalTrials.gov: TMC207/TBC1003 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Effect of Single-dose TMC207 on the QT/QTc Interval Under Fed Conditions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01291563	NCT01291563	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
031	Tibotec BVBA. August 15, 2012. ClinicalTrials.gov: TMC207-TiDP13-C110: Interaction Study With Lopinavir/Ritonavir in Healthy Volunteer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828529	NCT00828529	Population
032	Tibotec BVBA. April 2, 2014. ClinicalTrials.gov: TMC207-TiDP13-C117: Interaction Study in Human Immunodeficiency Virus-type 1 (HIV-1) Infected Patients With Nevirapine (NVP) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910806	NCT00910806	Population
033	Janssen Infectious Diseases BVBA. April 24, 2015. ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smear-positive Pulmonary MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910871	NCT00910871	Studientyp
034	Global Alliance for TB Drug Development. August 8, 2018. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of BPamZ in Drug-Sensitive (DS-TB) Adult Patients and Drug-Resistant (DR-TB) Adult Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338621	NCT03338621	Intervention
035	University College, London, National University Hospital, Singapore, Singapore Clinical Research Institute (SCRI). March 29, 2018. ClinicalTrials.gov: Two-month Regimens Using Novel Combinations to Augment Treatment Effectiveness for Drug-sensitive Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474198	NCT03474198	Population
036	The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Inc (IUATLD). January 26, 2018. ClinicalTrials.gov: The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB (STREAM) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409290	NCT02409290	Publikationstyp
<i>EU Clinical Trials Register (EU-CTR)</i>			
037	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. October 18, 2004. EU-CTR: An open label study to evaluate the effects on Mycobacterium tuberculosis, safety, tolerability and pharmacokinetics of single doses of R207910, in treatment naive patients with mycobacterium tuberculosis infection https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002202-30	2004-002202-30	Population
038	Tibotec Pharmaceuticals Limited. June 25, 2005. EU-CTR: An open-label study to evaluate the extended early bactericidal activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple doses (m.d.) of TMC207 oral solution (os) and isoniazid (JH), m.d. of TMC207 os and pyrazinamide (JZ), m.d. of TMC207 os and rifampin (JR) or m. oral d. of TMC207 os and isoniazid and	2004-005142-12	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
	pyrazinamide (JHZ), compared to the 3 principle drugs of standard anti-tuberculosis treatment (HRZ) in treatment-naïve subjects with sputum-smear positive pulmonary tuberculosis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-005142-12		
039	Janssen Infectious Diseases BVBA. June 4, 2009. EU-CTR: A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-008444-25	2008-008444-25	Studientyp
040	Janssen Infectious Diseases BVBA. September 16, 2011. EU-CTR: Early access of TMC207 in combination with other anti-tuberculosis (TB) drugs in subjects with extensively drug resistant (XDR) or pre-XDR pulmonary TB https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021125-12	2010-021125-12	Studientyp
041	Janssen Infectious Diseases BVBA. June 13, 2012. EU-CTR: A Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the efficacy and safety of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000653-23	2011-000653-23	Publikationstyp
042	Janssen infectious diseases BVBA. March, 26, 2013. EU-CTR: A Phase 1, open-label, randomized, 3-way crossover study in 3 panels of healthy, adult subjects to assess the relative bioavailability of TMC207 following single-dose administration of two pediatric formulations using a 100-mg tablet formulation as the reference, with and without food https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005492-13	2012-005492-13	Population
043	Janssen-Cilag International NV. March 28, 2015. EU-CTR: A Phase 2, Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Antimycobacterial Activity of TMC207 in Combination With a Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for the Treatment of Children and Adolescents 0 Months to <18 Years of Age Who Have Confirmed or Probable Pulmonary MDR-TB https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003372-23	2014-003372-23	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
044	Janssen Infectious Diseases - Diagnostics BVBA. 6 November 2018. WHO ICTRP: <Title not available>. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-128-09	PER-128-09	Studientyp
045	MEDICOS SIN FRONTERAS FRANCIA. 6 November 2018. WHO ICTRP: ENDTB: EVALUANDO DROGAS	PER-038-16	Publikationstyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
	RECIENTEMENTE APROBADAS PARA TB MULTIDROGO-RESISTENTE http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-16		
046	Institutos Nacionales de Salud (NIH, siglas en inglés) de los Estados Unidos de América. 5 December 2018. WHO ICTRP: A TRIAL OF THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS OF BEDAQUILINE AND DELAMANID, ALONE AND IN COMBINATION, AMONG PARTICIPANTS TAKING MULTIDRUG TREATMENT FOR DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-016-16	PER-016-16	Publikationstyp
047	University Medical Center Groningen (UMCG). 16. April 2018. WHO ICTRP: Pharmacokinetics in type 2 diabetes mellitus patients using bedaquiline for tuberculosis; A single dose, open-label, prospective pilot study – PANDEMIC http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7045	NTR7045	Population
048	University College, London National University Hospital, Singapore Singapore Clinical Research Institute (SCRI). 11 June 2018. WHO ICTRP: Two-month Regimens Using Novel Combinations to Augment Treatment Effectiveness for Drug-sensitive Tuberculosis http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474198 .	NCT03474198	Population
049	Janssen Research & Development, LLC. 22 October 2018. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bedaquiline (TMC207) in Participants With Multibacillary Leprosy http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03384641	NCT03384641	Population
050	Global Alliance for TB Drug Development 20 Aug 2018, WHO ICTRP: Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of BPamZ in Drug-Sensitive (DS-TB) Adult Patients and Drug-Resistant (DR-TB) Adult Patients http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03338621	NCT03338621	Intervention
051	Partners in Health. 10 September 2018, WHO ICTRP: endTB (Expand New Drugs for TB) Observational Study: Treatment of MDR-TB With Regimens Containing Bedaquiline or Delamanid http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259269	NCT03259269	Studientyp
052	Global Alliance for TB Drug Development, 1 October 2018. WHO ICTRP: A Phase 3 Partially-blinded, Randomized Trial Assessing the Safety and Efficacy of Various Doses and Treatment Durations of Linezolid Plus Bedaquiline and Pretomanid in Participants With Pulmonary Infection of Either Extensively Drug-resistant Tuberculosis (XDR-TB), Pre-XDR-TB or Treatment Intolerant or Non-responsive Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)	NCT03086486	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086486		
053	International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group US National Institute of Allergy and Infectious Diseases US National Institute of Child Health and Human Development National Institute of Mental Health (NIMH), 16 December 2017. WHO ICTRP: TASK-002: Bioequivalence of Bedaquiline 400mg Administered in Crushed Form Compared to Tablet Form in Healthy Male and Female Adults Under Fed Conditions (BDQ Crush Study) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03032367	NCT03032367	Studientyp
054	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 3 September 2018. WHO ICTRP: A Phase I/II, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Bedaquiline (BDQ) in Combination With Optimized Individualized Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Therapy in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children and Adolescents With MDR-TB Disease http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906007	NCT02906007	Population
055	Médecins Sans Frontières, France. 22 October 2018. WHO ICTRP: Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB): A Clinical Trial http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02754765	NCT02754765	Publikationstyp
056	Medecins Sans Frontieres, Netherlands. 11 June 2018. WHO ICTRP: A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase II-III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Regimens Containing Bedaquiline and Pretomanid for the Treatment of Adult Patients With Pulmonary Multidrug Resistant Tuberculosis http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589782	NCT02589782	Intervention
057	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 20 August 2018. WHO ICTRP: A Trial of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, Among Participants Taking Multidrug Treatment for Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583048	NCT02583048	Intervention
058	University of Cape Town . 7 November 2016. WHO ICTRP: Evaluating a New Treatment Regimen for Patients With Multidrug-resistant TB (MDR-TB) - a Prospective Open-label Randomised Controlled Trial http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454205	NCT02454205	Intervention
059	Janssen Pharmaceutical K.K. 11 June 2018. WHO ICTRP: An Open-Label Study to Explore the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TMC207 in Japanese Patients With Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)	NCT02365623	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
060	Janssen Research & Development, LLC. 19 November 2018. WHO ICTRP: 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 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02354014	NCT02354014	Population
061	Global Alliance for TB Drug Development. 11 June 2018. WHO ICTRP: A Phase 3 Open-label Trial Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Pulmonary Infection of Either Extensively Drug-resistant Tuberculosis (XDR-TB) or Treatment Intolerant / Non-responsive Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333799	NCT02333799	Intervention
062	Janssen Research & Development, LLC. 10 September 2018. WHO ICTRP: Bedaquiline Patient Registry: Prospective Patient Registry of Patients Exposed to Bedaquiline In the United States http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02274389	NCT02274389	Studientyp
063	Global Alliance for TB Drug Development. 25 January 2016. WHO ICTRP: Phase I Open-label Trial to Investigate the Pharmacokinetic Interaction Between Rifapentine or Rifampicin and a Single Dose of TMC207 in Healthy Subjectsnce for TB Drug Development. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02216331	NCT02216331	Studientyp
064	Global Alliance for TB Drug Development. 20 August 2018. WHO ICTRP: A Phase 2 Open-Label Partially Randomized Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide During 8 Weeks of Treatment in Adult Subjects With Newly Diagnosed Drug-Sensitive or Multi Drug-Resistant, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02193776	NCT02193776	Intervention
065	Janssen Infectious Diseases BVBA . 19 February 2015. WHO ICTRP: A Phase I, Open-label, Randomized, 3-way Crossover Study in 3 Panels of Healthy, Adult Subjects to Assess the Relative Bioavailability of TMC207 Following Single-dose Administration of Two Pediatric Formulations Using a 100 mg Tablet Formulation as the Reference, With and Without Food. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01803373	NCT01803373	Population
066	Global Alliance for TB Drug Development. 19 October 2017. WHO ICTRP: A Phase 2 Trial to Evaluate the Early Bactericidal Activity, Safety and Tolerability of the Following: TMC207 Plus PA-824 Plus Pyrazinamide Plus Clofazimine, TMC207 Plus PA-824 Plus Pyrazinamide, TMC207 Plus PA-824 Plus Clofazimine Alone, TMC207 Plus Pyrazinamide Plus Clofazimine, Pyrazinamide Alone, and Clofazimine Alone; in Adult Patients With Newly Diagnosed, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691534	NCT01691534	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
067	Janssen Infectious Diseases BVBA. 14 December 2015. WHO ICTRP: A Phase III Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC207 in Subjects With Sputum Smear-positive Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01600963	NCT01600963	Publikationstyp
068	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 16 December 2017. WHO ICTRP: A Phase I Open-Label Trial To Investigate the Pharmacokinetic Interaction Between Rifabutin Or Rifampin And A Single Dose Of TMC207 In Healthy Subjects http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341184	NCT01341184	Studientyp
069	NIH DAIDS. 5 December 2018. WHO ICTRP: IMPAACT P1108 A Phase I/II, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Bedaquiline (BDQ) in Combination with Optimized Individualized Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Therapy in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children and Adolescents with MDR-TB Disease - IMPAACT 1108 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010751	CTRI/2017/12/010751	Population
070	Tibotec BVBA. 19 February 2015. WHO ICTRP: A Double-blind, Randomized, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group Trial to Evaluate the Effect of Single-dose TMC207 on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01291563	NCT01291563	Population
071	Global Alliance for TB Drug Development. 16 December 2017. WHO ICTRP: A Phase II Trial to Evaluate the Early Bactericidal Activity, Safety and Tolerability of the Following: TMC207 Alone, TMC207 Plus Pyrazinamide, TMC207 Plus PA-824, PA-824 Plus Pyrazinamide and PA-824 Plus Pyrazinamide and Moxifloxacin, in Adult Patients With Newly Diagnosed, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01215851	NCT01215851	Intervention
072	Global Alliance for TB Drug Development. 16 December 2017. WHO ICTRP: A Phase II Dose Ranging Trial to Evaluate the Extended Early Bactericidal Activity, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TMC207 in Adult Patients With Newly Diagnosed, Uncomplicated, Smear-Positive, Pulmonary Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01215110	NCT01215110	Intervention
073	Tibotec BVBA. 19 February 2015. WHO ICTRP: Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of TMC207 in Subjects With Moderately Impaired Hepatic Function http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01012284	NCT01012284	Population
074	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 19 February 2015. WHO ICTRP: A Phase I, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Interaction Study of Single-Dose TMC207 and Efavirenz in Healthy Volunteers http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00992069	NCT00992069	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
075	Tibotec BVBA. 19 February 2015. WHO ICTRTP: A Phase I, Two-Panel, Open-Label, Randomized, 3-way Crossover Trial in Healthy Subjects to Determine the Relative Oral Bioavailability of TMC207 After Single Dose Administration of TMC207 100 mg as the Phase II Clinical Trial Tablet Formulation and as a Newly Developed Tablet Formulation, Under Fed and Fasted Conditions http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00946842	NCT00946842	Population
076	Tibotec BVBA. 19 February 2015. WHO ICTRTP: A Phase I, Open-label, Single-sequence Drug-drug Interaction Trial to Investigate the Pharmacokinetic Interaction Between Steady-state Nevirapine and Single-dose TMC207 in HIV-1 Infected Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00910806	NCT00910806	Population
077	Tibotec BVBA. 19 February 2015. WHO ICTRTP: A Phase I, Open-label, Randomized Crossover Trial to Investigate the Pharmacokinetic Interaction Between Steady-state Lopinavir/Ritonavir and Single-dose TMC207 in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00828529	NCT00828529	Population
078	Tibotec BVBA. 19 February 2015. WHO ICTRTP: An Open-label Study to Evaluate the Extended Early Bactericidal Activity, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Oral Doses of TMC207 in Treatment-naive Subjects With Sputum Smear Positive Pulmonary Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00523926	NCT00523926	Intervention
079	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 3 December 2018. WHO ICTRTP: Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Related Drugs During Pregnancy and Postpartum http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289	NCT00042289	Studientyp
080	Janssen Pharmaceutical K.K. 21 May 2018. WHO ICTRTP: An Open-Label Study to Explore the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TMC207 in Japanese Patients with Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163116	JPRN-JapicCTI-163116	Studientyp
081	Janssen Infectious Diseases BVBA. 26 November 2013: WHO ICTRTP: A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008444-25-LV	EUCTR2008-008444-25-LV	Studientyp
082	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.. 19 March 2012. WHO ICTRTP: An open label study to evaluate the effects on Mycobacterium tuberculosis, safety, tolerability and pharmacokinetics of single doses of R207910, in treatment naive patients with mycobacterium tuberculosis infection. - BAC2001 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002202-30-GB	EUCTR2004-002202-30-GB	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
083	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 19 March 2012. WHO ICTRP: An open-label study to evaluate the extended early bactericidal activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple doses (m.d.) of TMC207 oral solution (os) and isoniazid (JH), m.d. of TMC207 os and pyrazinamide (JZ), m.d. of TMC207 os and rifampin (JR) or m. oral d. of TMC207 os and isoniazid and pyrazinamide (JHZ), compared to the 3 principle drugs of standard anti-tuberculosis treatment (HRZ) in treatment-naïve subjects with sputum-smear positive pulmonary tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-005142-12-GB	EUCTR2004-005142-12-GB	Population
084	Janssen Research Development LLC. 5 December 2018. Who ICTRP: 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 less than 18 years of Age Who Have Confirmed or Probable Pulmonary MDR-TB http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012637	CTRI/2018/03/012637	Population
085	The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Inc (IUATLD). 19 November 2018. The evaluation of a Standardised Treatment REgimen of Anti-tuberculosis drugs for patients with Multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB): A multi-centre international parallel group randomised controlled trial (STREAM 2) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18148631	ISRCTN18148631	Publikationstyp
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO: Last refreshed on Hier aufgelistete Titel in ICTRP WHO entsprechen dem "Scientific title" des Studieneintrags			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
001	Janssen Infectious Diseases BVBA. November 27, 2017. ClinicalTrials.gov: Early Access of TMC207 in Patients With Extensively Drug Resistant or Pre-XDR Pulmonary Tuberculosis https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01464762	NCT01464762	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
002	Médecins Sans Frontières. October 10, 2018. ClinicalTrials.gov: Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765	NCT02754765	Publikationstyp
003	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). August 23, 2018. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Bedaquiline in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children, and Adolescents With Multidrug-Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906007	NCT02906007	Population
004	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). August 7, 2018. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048	NCT02583048	Intervention
005	Global Alliance for TB Drug Development. April 26, 2017. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Early Bactericidal Activity in Pulmonary Tuberculosis (TMC207-CL001) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215110	NCT01215110	Intervention
006	Global Alliance for TB Drug Development, December 13, 2016. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Early Bactericidal Activity in Pulmonary Tuberculosis With Clofazimine (C)-TMC207 (J)-PA-824 (Pa)-Pyrazinamide (Z) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691534	NCT01691534	Intervention
007	Global Alliance for TB Drug Development. February 28, 2017. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Early Bactericidal Activity in Pulmonary Tuberculosis With (J-M-Pa-Z) (NC-001) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215851	NCT01215851	Intervention
008	Médecins Sans Frontières, France, Interactive Research and Development, Harvard Medical School, Epicentre, August 31, 2018. ClinicalTrials.gov: Expand New Drugs for TB endTB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259269	NCT03259269	Studientyp
009	Fukujuji Hospital, Kiyose, Japan; Kinki-chuo Chest Medical Center, Sakai, Japan. May 24, 2018. ClinicalTrials.gov: An Exploratory Study of TMC207 in Japanese Participants With Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365623	NCT02365623	Studientyp
010	Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa. September 6, 2018. ClinicalTrials.gov: The Individualized M(X) Drug-resistant TB Treatment Strategy Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237182	NCT03237182	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
011	University of Cape Town University of Limpopo, Walter Sisulu University, University of Stellenbosch, University of Cape Town Lung Institute. October 26, 2016. ClinicalTrials.gov: An Open-label RCT to Evaluate a New Treatment Regimen for Patients With Multi-drug Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454205	NCT02454205	Intervention
012	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). November 20, 2018. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	NCT00042289	Studientyp
013	Janssen Research & Development, LLC. November 7, 2018. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study to Evaluate Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for Treatment of Children/Adolescents Pulmonary MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354014	NCT02354014	Population
014	Global Alliance for TB Drug Development. . August 1, 2018. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Open Label Partially Randomized Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in Adult Subjects With Drug-Sensitive or Multi Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193776	NCT02193776	Intervention
015	Global Alliance for TB Drug Development. May 18, 2018. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333799	NCT02333799	Intervention
016	Global Alliance for TB Drug Development. January 14, 2016. ClinicalTrials.gov: PK Interaction Between Rifapentine or Rifampicin and a Single Dose of TMC207 in Healthy Subjects (TMC207-CL002) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216331	NCT02216331	Studientyp
017	Beijing Children's Hospital, Shandong University, Robert Debré Hospital, Rennes University Hospital. August 15, 2018. ClinicalTrials.gov: Population Pharmacokinetics of Anti-tuberculosis Drugs in Children With Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625739	NCT03625739	Population
018	Janssen Research & Development, LLC. September 3, 2018. ClinicalTrials.gov: A Prospective Patient Registry of Patients Exposed to Bedaquiline https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274389	NCT02274389	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
019	Medecins Sans Frontieres, Netherlands, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Global Alliance for TB Drug Development, University College, London, Drugs for Neglected Diseases, Swiss Tropical & Public Health Institute, eResearch Technology, Inc., Ministry of Health, Republic of Uzbekistan, World Health Organization, Ministry of Health, Belarus, TB & HIV Investigative Network (THINK), Liverpool School of Tropical Medicine. March 15, 2018. ClinicalTrials.gov: Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimen(s) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589782	NCT02589782	Intervention
020	Global Alliance for TB Drug Development, September 27, 2018. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Various Doses and Treatment Durations of Linezolid Plus Bedaquiline and Pretomanid in Participants With Pulmonary TB, XDR-TB, Pre- XDR-TB or Non-responsive/Intolerant MDR-TB (ZeNix). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086486	NCT03086486	Intervention
021	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). April 4, 2013. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, and Effect of TMC207 and Efavirenz in Healthy Volunteers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992069	NCT00992069	Population
022	Tibotec BVBA. December 20, 2012. ClinicalTrials.gov: A Study of TMC207 in Patients With Moderately Impaired Hepatic Function https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012284	NCT01012284	Population
023	Janssen Infectious Diseases BVBA. March 18, 2014. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Relative Bioavailability of TMC207 Following Single-Dose Administrations of Two Pediatric Formulations in Healthy Adult Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01803373	NCT01803373	Population
024	Tibotec BVBA. March 19, 2013. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Relative Oral Bioavailability of Single Dose Administration of TMC207, Under Fed and Fasted Conditions in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946842	NCT00946842	Population
025	Janssen Research & Development, LLC. December 5, 2018. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bedaquiline (TMC207) in Participants With Multibacillary Leprosy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384641	NCT03384641	Population
026	International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group, US National Institute of Allergy and Infectious Diseases, US National Institute of Child Health and Human Development, National Institute of Mental Health (NIMH). July 28, 2017. ClinicalTrials.gov:	NCT03032367	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
	TASK-002: Bioequivalence of Bedaquiline 400mg Administered in Crushed Form Compared to Tablet Form in Healthy Male and Female Adults Under Fed Conditions (BDQ Crush Study) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032367		
027	Janssen Infectious Diseases BVBA. December 2, 2015. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC207 in Patients With Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01600963	NCT01600963	Publikationstyp
028	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). April 21, 2017. ClinicalTrials.gov: TMC207 +/- Rifabutin/Rifampin https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341184	NCT01341184	Studientyp
029	Tibotec BVBA. August 15, 2012. ClinicalTrials.gov: TMC207-C202: Study to Evaluate Bactericidal Activity of Multiple Oral Doses of TMC207 in Subjects With Sputum-Smear Positive Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00523926	NCT00523926	Intervention
030	Tibotec BVBA. November 6, 2012. ClinicalTrials.gov: TMC207/TBC1003 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Effect of Single-dose TMC207 on the QT/QTc Interval Under Fed Conditions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01291563	NCT01291563	Population
031	Tibotec BVBA. August 15, 2012. ClinicalTrials.gov: TMC207-TiDP13-C110: Interaction Study With Lopinavir/Ritonavir in Healthy Volunteer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828529	NCT00828529	Population
032	Tibotec BVBA. April 2, 2014. ClinicalTrials.gov: TMC207-TiDP13-C117: Interaction Study in Human Immunodeficiency Virus-type 1 (HIV-1) Infected Patients With Nevirapine (NVP) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910806	NCT00910806	Population
033	Janssen Infectious Diseases BVBA. April 24, 2015. ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smear-positive Pulmonary MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910871	NCT00910871	Studientyp
034	Global Alliance for TB Drug Development. August 8, 2018. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of BPamZ in Drug-Sensitive (DS-TB) Adult Patients and Drug-Resistant (DR-TB) Adult Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338621	NCT03338621	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
035	University College, London, National University Hospital, Singapore, Singapore Clinical Research Institute (SCRI). March 29, 2018. ClinicalTrials.gov: Two-month Regimens Using Novel Combinations to Augment Treatment Effectiveness for Drug-sensitive Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474198	NCT03474198	Population
036	The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Inc (IUATLD). January 26, 2018. ClinicalTrials.gov: The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB (STREAM) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409290	NCT02409290	Publikationstyp
<i>EU Clinical Trials Register (EU-CTR)</i>			
037	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. October 18, 2004. EU-CTR: An open label study to evaluate the effects on Mycobacterium tuberculosis, safety, tolerability and pharmacokinetics of single doses of R207910, in treatment naive patients with mycobacterium tuberculosis infection https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002202-30	2004-002202-30	Population
038	Tibotec Pharmaceuticals Limited. June 25, 2005. EU-CTR: An open-label study to evaluate the extended early bactericidal activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple doses (m.d.) of TMC207 oral solution (os) and isoniazid (JH), m.d. of TMC207 os and pyrazinamide (JZ), m.d. of TMC207 os and rifampin (JR) or m. oral d. of TMC207 os and isoniazid and pyrazinamide (JHZ), compared to the 3 principle drugs of standard anti-tuberculosis treatment (HRZ) in treatment-naïve subjects with sputum-smear positive pulmonary tuberculosis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-005142-12	2004-005142-12	Intervention
039	Janssen Infectious Diseases BVBA. June 4, 2009. EU-CTR: A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-008444-25	2008-008444-25	Studientyp
040	Janssen Infectious Diseases BVBA. September 16, 2011. EU-CTR: Early access of TMC207 in combination with other anti-tuberculosis (TB) drugs in subjects with extensively drug resistant (XDR) or pre-XDR pulmonary TB https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021125-12	2010-021125-12	Studientyp
041	Janssen Infectious Diseases BVBA. June 13, 2012. EU-CTR: A Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the efficacy and safety of TMC207 in subjects with sputum smear-positive	2011-000653-23	Publikationstyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
	pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000653-23		
042	Janssen infectious diseases BVBA. March, 26, 2013. EU-CTR: A Phase 1, open-label, randomized, 3-way crossover study in 3 panels of healthy, adult subjects to assess the relative bioavailability of TMC207 following single-dose administration of two pediatric formulations using a 100-mg tablet formulation as the reference, with and without food https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005492-13	2012-005492-13	Population
043	Janssen-Cilag International NV. March 28, 2015. EU-CTR: A Phase 2, Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Antimycobacterial Activity of TMC207 in Combination With a Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for the Treatment of Children and Adolescents 0 Months to <18 Years of Age Who Have Confirmed or Probable Pulmonary MDR-TB https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003372-23	2014-003372-23	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
044	Janssen Infectious Diseases - Diagnostics BVBA. 6 November 2018. WHO ICTRP: <Title not available>. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-128-09	PER-128-09	Studientyp
045	MEDICOS SIN FRONTERAS FRANCIA. 6 November 2018. WHO ICTRP: ENDTB: EVALUANDO DROGAS RECIENTEMENTE APROBADAS PARA TB MULTIDROGO-RESISTENTE http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-16	PER-038-16	Publikationstyp
046	Institutos Nacionales de Salud (NIH, siglas en inglés) de los Estados Unidos de América. 5 December 2018. WHO ICTRP: A TRIAL OF THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS OF BEDAQUILINE AND DELAMANID, ALONE AND IN COMBINATION, AMONG PARTICIPANTS TAKING MULTIDRUG TREATMENT FOR DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-016-16	PER-016-16	Publikationstyp
047	University Medical Center Groningen (UMCG). 16. April 2018. WHO ICTRP: Pharmacokinetics in type 2 diabetes mellitus patients using bedaquiline for tuberculosis; A single dose, open-label, prospective pilot study – PANDEMIC http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7045	NTR7045	Population
048	University College, London National University Hospital, Singapore Singapore Clinical Research Institute (SCRI). 11 June 2018. WHO ICTRP: Two-month Regimens Using Novel Combinations to Augment	NCT03474198	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
	Treatment Effectiveness for Drug-sensitive Tuberculosis http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474198 .		
049	Janssen Research & Development, LLC. 22 October 2018. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bedaquiline (TMC207) in Participants With Multibacillary Leprosy http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03384641	NCT03384641	Population
050	Global Alliance for TB Drug Development 20 Aug 2018, WHO ICTRP: Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of BPamZ in Drug-Sensitive (DS-TB) Adult Patients and Drug-Resistant (DR-TB) Adult Patients http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03338621	NCT03338621	Intervention
051	Partners in Health. 10 September 2018, WHO ICTRP: endTB (Expand New Drugs for TB) Observational Study: Treatment of MDR-TB With Regimens Containing Bedaquiline or Delamanid http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259269	NCT03259269	Studientyp
052	Global Alliance for TB Drug Development, 1 October 2018. WHO ICTRP: A Phase 3 Partially-blinded, Randomized Trial Assessing the Safety and Efficacy of Various Doses and Treatment Durations of Linezolid Plus Bedaquiline and Pretomanid in Participants With Pulmonary Infection of Either Extensively Drug-resistant Tuberculosis (XDR-TB), Pre-XDR-TB or Treatment Intolerant or Non-responsive Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086486	NCT03086486	Intervention
053	International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group US National Institute of Allergy and Infectious Diseases US National Institute of Child Health and Human Development National Institute of Mental Health (NIMH), 16 December 2017. WHO ICTRP: TASK-002: Bioequivalence of Bedaquiline 400mg Administered in Crushed Form Compared to Tablet Form in Healthy Male and Female Adults Under Fed Conditions (BDQ Crush Study) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03032367	NCT03032367	Studientyp
054	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 3 September 2018. WHO ICTRP: A Phase I/II, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Bedaquiline (BDQ) in Combination With Optimized Individualized Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Therapy in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children and Adolescents With MDR-TB Disease http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906007	NCT02906007	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
055	Médecins Sans Frontières, France. 22 October 2018. WHO ICTRP: Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB): A Clinical Trial http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02754765	NCT02754765	Publikationstyp
056	Medecins Sans Frontieres, Netherlands. 11 June 2018. WHO ICTRP: A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase II-III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Regimens Containing Bedaquiline and Pretomanid for the Treatment of Adult Patients With Pulmonary Multidrug Resistant Tuberculosis http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02589782	NCT02589782	Intervention
057	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 20 August 2018. WHO ICTRP: A Trial of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, Among Participants Taking Multidrug Treatment for Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583048	NCT02583048	Intervention
058	University of Cape Town . 7 November 2016. WHO ICTRP: Evaluating a New Treatment Regimen for Patients With Multidrug-resistant TB (MDR-TB) - a Prospective Open-label Randomised Controlled Trial http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454205	NCT02454205	Intervention
059	Janssen Pharmaceutical K.K. 11 June 2018. WHO ICTRP: An Open-Label Study to Explore the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TMC207 in Japanese Patients With Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)	NCT02365623	Studientyp
060	Janssen Research & Development, LLC. 19 November 2018. WHO ICTRP: 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 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02354014	NCT02354014	Population
061	Global Alliance for TB Drug Development. 11 June 2018. WHO ICTRP: A Phase 3 Open-label Trial Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Pulmonary Infection of Either Extensively Drug-resistant Tuberculosis (XDR-TB) or Treatment Intolerant / Non-responsive Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333799	NCT02333799	Intervention
062	Janssen Research & Development, LLC. 10 September 2018. WHO ICTRP: Bedaquiline Patient Registry: Prospective Patient Registry of Patients Exposed to Bedaquiline In the United States http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02274389	NCT02274389	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
063	Global Alliance for TB Drug Development. 25 January 2016. WHO ICTRP: Phase I Open-label Trial to Investigate the Pharmacokinetic Interaction Between Rifapentine or Rifampicin and a Single Dose of TMC207 in Healthy Subjectsnce for TB Drug Development. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02216331	NCT02216331	Studientyp
064	Global Alliance for TB Drug Development. 20 August 2018. WHO ICTRP: A Phase 2 Open-Label Partially Randomized Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide During 8 Weeks of Treatment in Adult Subjects With Newly Diagnosed Drug-Sensitive or Multi Drug-Resistant, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02193776	NCT02193776	Intervention
065	Janssen Infectious Diseases BVBA . 19 February 2015. WHO ICTRP: A Phase I, Open-label, Randomized, 3-way Crossover Study in 3 Panels of Healthy, Adult Subjects to Assess the Relative Bioavailability of TMC207 Following Single-dose Administration of Two Pediatric Formulations Using a 100 mg Tablet Formulation as the Reference, With and Without Food. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01803373	NCT01803373	Population
066	Global Alliance for TB Drug Development. 19 October 2017. WHO ICTRP: A Phase 2 Trial to Evaluate the Early Bactericidal Activity, Safety and Tolerability of the Following: TMC207 Plus PA-824 Plus Pyrazinamide Plus Clofazimine, TMC207 Plus PA-824 Plus Pyrazinamide, TMC207 Plus PA-824 Plus Clofazimine Alone, TMC207 Plus Pyrazinamide Plus Clofazimine, Pyrazinamide Alone, and Clofazimine Alone; in Adult Patients With Newly Diagnosed, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691534	NCT01691534	Intervention
067	Janssen Infectious Diseases BVBA. 14 December 2015. WHO ICTRP: A Phase III Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC207 in Subjects With Sputum Smear-positive Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01600963	NCT01600963	Publikationstyp
068	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 16 December 2017. WHO ICTRP: A Phase I Open-Label Trial To Investigate the Pharmacokinetic Interaction Between Rifabutin Or Rifampin And A Single Dose Of TMC207 In Healthy Subjects http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01341184	NCT01341184	Studientyp
069	NIH DAIDS. 5 December 2018. WHO ICTRP: IMPAACT P1108 A Phase I/II, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Bedaquiline (BDQ) in Combination with Optimized Individualized Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Therapy in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children and Adolescents with MDR-TB Disease - IMPAACT 1108 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010751	CTRI/2017/12/010751	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
070	Tibotec BVBA. 19 February 2015. WHO ICTRP: A Double-blind, Randomized, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group Trial to Evaluate the Effect of Single-dose TMC207 on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01291563	NCT01291563	Population
071	Global Alliance for TB Drug Development. 16 December 2017. WHO ICTRP: A Phase II Trial to Evaluate the Early Bactericidal Activity, Safety and Tolerability of the Following: TMC207 Alone, TMC207 Plus Pyrazinamide, TMC207 Plus PA-824, PA-824 Plus Pyrazinamide and PA-824 Plus Pyrazinamide and Moxifloxacin, in Adult Patients With Newly Diagnosed, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01215851	NCT01215851	Intervention
072	Global Alliance for TB Drug Development. 16 December 2017. WHO ICTRP: A Phase II Dose Ranging Trial to Evaluate the Extended Early Bactericidal Activity, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TMC207 in Adult Patients With Newly Diagnosed, Uncomplicated, Smear-Positive, Pulmonary Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01215110	NCT01215110	Intervention
073	Tibotec BVBA. 19 February 2015. WHO ICTRP: Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of TMC207 in Subjects With Moderately Impaired Hepatic Function http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01012284	NCT01012284	Population
074	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 19 February 2015. WHO ICTRP: A Phase I, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Interaction Study of Single-Dose TMC207 and Efavirenz in Healthy Volunteers http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00992069	NCT00992069	Population
075	Tibotec BVBA. 19 February 2015. WHO ICTRTP: A Phase I, Two-Panel, Open-Label, Randomized, 3-way Crossover Trial in Healthy Subjects to Determine the Relative Oral Bioavailability of TMC207 After Single Dose Administration of TMC207 100 mg as the Phase II Clinical Trial Tablet Formulation and as a Newly Developed Tablet Formulation, Under Fed and Fasted Conditions http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00946842	NCT00946842	Population
076	Tibotec BVBA. 19 February 2015. WHO ICTRTP: A Phase I, Open-label, Single-sequence Drug-drug Interaction Trial to Investigate the Pharmacokinetic Interaction Between Steady-state Nevirapine and Single-dose TMC207 in HIV-1 Infected Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00910806	NCT00910806	Population
077	Tibotec BVBA. 19 February 2015. WHO ICTRTP: A Phase I, Open-label, Randomized Crossover Trial to Investigate the Pharmacokinetic Interaction Between Steady-state Lopinavir/Ritonavir and Single-dose TMC207 in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00828529	NCT00828529	Population
078	Tibotec BVBA. 19 February 2015. WHO ICTRTP: An Open-label Study to Evaluate the Extended Early Bactericidal Activity, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Oral Doses of TMC207 in Treatment-naive Subjects With Sputum Smear Positive Pulmonary Tuberculosis.	NCT00523926	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00523926		
079	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 3 December 2018. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Related Drugs During Pregnancy and Postpartum http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289	NCT00042289	Studientyp
080	Janssen Pharmaceutical K.K. 21 May 2018. WHO ICTRP: An Open-Label Study to Explore the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TMC207 in Japanese Patients with Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163116	JPRN-JapicCTI-163116	Studientyp
081	Janssen Infectious Diseases BVBA. 26 November 2013: WHO ICTRP: A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008444-25-LV	EUCTR2008-008444-25-LV	Studientyp
082	Tibotec Pharmaceuticals Ltd.. 19 March 2012. WHO ICTRP: An open label study to evaluate the effects on Mycobacterium tuberculosis, safety, tolerability and pharmacokinetics of single doses of R207910, in treatment naïve patients with mycobacterium tuberculosis infection. - BAC2001 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002202-30-GB	EUCTR2004-002202-30-GB	Population
083	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 19 March 2012. WHO ICTRP: An open-label study to evaluate the extended early bactericidal activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple doses (m.d.) of TMC207 oral solution (os) and isoniazid (JH), m.d. of TMC207 os and pyrazinamide (JZ), m.d. of TMC207 os and rifampin (JR) or m. oral d. of TMC207 os and isoniazid and pyrazinamide (JHZ), compared to the 3 principle drugs of standard anti-tuberculosis treatment (HRZ) in treatment-naïve subjects with sputum-smear positive pulmonary tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-005142-12-GB	EUCTR2004-005142-12-GB	Population
084	Janssen Research Development LLC. 5 December 2018. Who ICTRP: 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 less than 18 years of Age Who Have Confirmed or Probable Pulmonary MDR-TB http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012637	CTRI/2018/03/012637	Population
085	The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Inc (IUATLD). 19 November 2018. The evaluation of a Standardised Treatment REgimen of Anti-tuberculosis drugs for patients with Multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB): A multi-centre international parallel group randomised controlled trial (STREAM 2) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18148631	ISRCTN18148631	Publikationstyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO: Last refreshed on Hier aufgelistete Titel in ICTRP WHO entsprechen dem "Scientific title" des Studieneintrags			

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-116 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-116 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C208

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der antibakteriologischen Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von TMC207 im Vergleich zu Placebo, jeweils zusammen mit der Sockeltherapie bei erwachsenen Patienten, die mit Erregern der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose (engl. multi-drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, MDR-TB) infiziert sind und Erreger im Auswurf zeigen.</p> <p>Primäres Ziel: Nachweis der Überlegenheit in der antibakteriellen Aktivität von TMC207 im Vergleich zu Placebo, jeweils zusammen mit der Sockeltherapie für 24 Wochen.</p> <p>Die Studie C208 gliedert sich in zwei Teile (Stage 1 und Stage 2). Stage 1 der Studie C208 entspricht nicht dem Anwendungsbereich von Bedaquilin (die Behandlungsdauer mit Bedaquilin ist im Stadium 1 zu kurz: 8 Wochen anstatt 24 Wochen). Daher beziehen sich die folgenden Informationen auf das Stage 2 der Studie C208.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert Zuteilungsverhältnis: 1:1 Stratifizierung der Randomisierung: Nach Kavernen in der Lunge</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Kavernen vorhanden (oder < 2cm) • Mind. eine Kaverne ≥ 2 cm in nur einem Lungenflügel vorhanden • Mind. eine Kaverne ≥ 2 cm in beiden Lungenflügeln vorhanden <p>und nach Studienzentren</p> <p>Verblindung: Doppel-verblindet</p> <p>Studiendesign: Zweiarstig, parallel, placebo-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Studienphase: Phase 2</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschluss-	<p>Es wurden mehrere Revisionen des Studienprotokolls durchgeführt, mit dem Ergebnis von sechs substantiellen und zwei nicht substantiellen Änderungen (engl. Amendments), die im Folgenden aufgeführt werden.</p> <p><i>Amendment 1</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	kriterien), mit Begründung	<p>Die Änderungen wurden am 20.12.2006 eingefügt und beinhalteten Kommentare der Food and Drug Administration (FDA).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei jeder Studienvisite wird anstelle einer einfachen Auswurfprobe die dreifache Auswurfprobe entnommen. Dieses maximiert die Sensitivität und Spezifität der Kulturmethode • Sicherheitsbewertungen werden dahingehend ausgeweitet, dass zusätzlich folgende Messungen erhoben werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c) ○ Bestimmung der Herzform als Teil einer Thorax-Röntgen-Untersuchung. ○ Bei Frauen: Historie des Menstruationszyklus. ○ Hinzunahme des pharmakokinetischen Profils in Woche 24 zur Evaluation der potentiellen Wechselwirkungen zwischen Bedaquilin und den Substanzen der Sockeltherapie und den Pharmakokinetik-Parametern λ_z (elimination rate constant). ○ $t_{1/2}$term (terminale Halbwertszeit), Cl/F (Orale Clearance: Clearance / bioverfügbare Fraktion eines Medikaments) und Vd/F (Verteilungsvolumen). ○ Der Typ 1-Fehler (α) wird im Protokoll spezifiziert als 5%-Signifikanzniveau (2-seitig). Die statistischen Analysen, die Aufgaben des Data Safety Monitoring Board (DSMB), einem unabhängigen Gremium zur Überwachung der Sicherheit der Studienteilnehmer werden klarer erläutert, die Stratifizierung pro Studienzentrum werden deutlicher beschrieben, Informationen bzgl. der Handhabung von Studienabbruchern und fehlenden Daten werden hinzugefügt. ○ Patienten mit einer extensiv-resistenten TB (XDR-TB) arzneimittlempfindlichen TB (DS-TB) werden aus der Studie ausgeschlossen. <p><i>Amendment 2</i></p> <p>Die Änderungen wurden am 07.01.2008 eingefügt und beziehen sich nur auf Stage 1 der Studie (Entscheidung des Sponsors, der Prüfarzte und des DSMB, die Studie mit 47 Patienten anstelle 50 Patienten zu beenden).</p> <p><i>Amendment 3</i></p> <p>Die Änderungen wurden am 29.04.2008 eingefügt. Zu diesem Zeitpunkt war ein Patient in Stage 2 der Studie C208 im Screening. Auf Basis der Empfehlungen des DSMB, die auf Daten der Zwischenauswertung von Woche 8 (Stage 1) zurückgehen, werden folgende Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Anzahl der EKG (Elektrokardiogramm)-Untersuchungen während der Studie C208 wird erhöht, um ein zusätzliches EKG in den Wochen 10, 14, 18 und 22, vor der Einnahme der Studienmedikation. ○ Wiederholung eines EKG, wenn das QTcF-Intervall >500 ms beträgt. Bei Bestätigung des Wertes >500 ms und Einstufung als klinisch signifikant, wird der Patient aus der Studie ausgeschlossen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Folgende Änderungen wurden für ein besseres Verständnis und die Vereinfachung der Studie vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Röntgenuntersuchungen in Woche 4 und 12 entfallen, um die Strahlenbelastung zu reduzieren. ○ Die Angabe eines genauen Zeitfensters wird gestrichen, da dies für die aggregierte Sammlung nicht erforderlich ist. ○ Eine Trypsinähnliche Immunreaktivität wird entfernt, da ein abnormales Ergebnis dieses Tests bei Abwesenheit abnormaler Ergebnisse für den Test der pankreatischen Amylase oder der Lipase sehr unwahrscheinlich ist. ○ Die Screeningperiode wird von 7 Tage vor Tag 1 auf 14 Tage vor Tag 1 ausgeweitet. ○ Das Zeitfenster für die Studienvisiten von Woche 10 bis Woche 36 wird von 3 auf 5 Tage erhöht. ○ Begleitende Antibiotikatherapien werden ausgeschlossen, eine kurze Antibiotikatherapie (<2 Wochen) mit Substanzen, die nicht für die Therapie der Tuberkulose indiziert ist, wurde ohne vorherige Rücksprache mit dem medizinischen Leiter des Sponsors erlaubt. Wenn eine Antibiotikatherapie erforderlich ist, wird die Priorität auf diejenigen Antibiotika gelegt, die keine Aktivität gegen <i>M. tuberculosis</i> innehat. Weiterhin sollte das gewählte Antibiotikum keinen Effekt auf die Aktivität von CYP3A4 (Inhibierung oder Induzierung) aufweisen, wodurch die Pharmakokinetik von Bedaquilin beeinflusst werden könnte. Eine Änderung der Liste der nicht erlaubten Medikamente erfolgt nicht ○ Die Entnahme von PK-Proben in den Wochen 3 und 6 ist nicht erforderlich und wird gelöscht. Die für die Pharmakokinetik erforderliche Probenentnahme nach Dosisgabe in den Wochen 8 und 16 wird von 5 Stunden nach Dosisgabe dahingehend geändert, dass diese nach Dosisgabe zu jedem Zeitpunkt erfolgen kann. ○ Die Entscheidung, weitere Patienten zu randomisieren, erfolgt auf Basis von verblindeten Daten. ○ Um sicherzustellen, dass die an der Studie teilnehmenden Patienten die in der Studie per Protokoll vorgesehene Sockeltherapie erhalten, wird die Referenz „nationale Richtlinien“ entfernt, da es geringfügige Unterschiede zwischen den nationalen Richtlinien verschiedener Länder gibt. Die im Studienprotokoll aufgeführte Sockeltherapie ist in Einklang mit den WHO-Richtlinien und den TB-Behandlungsrichtlinien der meisten Länder. ○ Ein Compassionate use-Fond wird für diejenigen Patienten eingerichtet, die sich eine MDR-TB-Behandlung nicht leisten konnten (nicht nur während 24-wöchigen Behandlungsphase). ○ Einschlusskriterium 3 wird näher erläutert. Auswertbare Patienten für die Studie müssen eine dokumentierte Resistenz mindestens gegen Rifampicin und Isoniazid aufweisen. Diese Resistenz wird durch Überprüfung der Empfindlichkeit zum Zeitpunkt des Screenings oder durch Schnelltests gezeigt. Wenn die Resistenz durch Schnelltests nachgewiesen wurde, mussten die Tests beim Screening wiederholt werden und beide Ergebnisse positiv sein. ○ Die Zeitpunkte der ophthalmologischen Untersuchung mittels Spiegelung des Augenfundus werden näher erläutert. Die Untersuchung beinhaltet eine vollständige ophthalmologische Untersuchung. Zum Zeitpunkt des Screenings und am Ende des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungszeitraums erfolgt eine ophthalmologische Untersuchung, die eine Spiegelung des Augenfundus mit einem Ophthalmoskop beinhaltet. Zu den anderen Untersuchungszeitpunkten erfolgt die ophthalmologische Untersuchung durch eine Überprüfung des Rot-Reflexes des Augenhintergrunds mit einer externen Lichtquelle und einer Routineaugenuntersuchung ohne direkt Visualisierung des Augenhintergrunds mit einem Ophthalmoskop</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten stimmen zu, dass sie stationär aufgenommen werden, sofern es dem nationalen Standard entspricht ○ Aufnahme von Handlungs-empfehlungen für den Fall, dass ein Patient die Einnahme der Studienmedikation nicht eingenommen hat. ○ Erläuterungen bezüglich der statistischen Analyse für die Zusammenfassung (Poolen) von Zentren, falls zu wenig Patienten an einem Zentrum eingeschlossen werden (vor Database Lock und Entblindung) ○ Einfügen einer Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ (d.h. dass für diese Analyse Studienabbrecher gewertet werden als Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, d.h. die „Erregerfreiheit“ erreicht haben. ○ Die Sockeltherapie wurde so standardisiert wie möglich, um Bedaquilin gegenüber Placebo vergleichen zu können. Die Sockeltherapie durfte nach Kenntnis von Ergebnissen der Arzneimittelempfindlichkeitstests angepasst werden, im Einklang mit dem nationalen Standard und nach Diskussion mit dem medizinischen Leiter der Studie. ○ Die Randomisierung erfolgt am Tag der ersten Medikamentengabe (Tag 1 oder - falls praktikabler - am Tag vor der Medikamentengabe (Tag -1) <p><i>Amendment 4</i></p> <p>Die Änderungen wurden am 10.04.2009 eingefügt. Zu diesem Zeitpunkt waren 86 Patienten in der Studie eingeschlossen. Folgende Ergänzungen wurden vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die die 24-wöchige intensive Phase beendet hatten und im Placebo-Arm waren und in mindestens zwei Auswurfproben zu Woche 24 und Woche 28 keine Erregerfreiheit zeigten, wird ein Wechsel (engl., Rollover) auf die Behandlung mit Bedaquilin angeboten. <p>Studienteilnahme, bzw. Fortsetzung von Patienten mit einer XDR-TB</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die <u>während</u> der Studie mit einer XDR-TB diagnostiziert werden aber zu Beginn der Studie noch keine XDR-hatten, müssen die Studie nicht mehr beenden, sie erhalten die Möglichkeit einen Wechsel auf die Behandlung mit Bedaquilin zu erhalten, sofern sie dafür geeignet sind ○ Patienten, die <u>bereits zu Beginn</u> der Studie eine XDR-TB hatten, diese aber erst während der Studie diagnostiziert wurde, z.B. weil die Ergebnisse der Arzneimittelempfindlichkeitstests erst nach der Randomisierung bekannt wurden, erhalten die Option die Studie zu beenden oder die Möglichkeit unmittelbar einen Wechsel auf die Behandlung mit Bedaquilin zu erhalten. ○ Einschluß von Patienten unter 15kg/m² und über 28kg/m²

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Moxifloxacin und Gatifloxacin werden auf die Liste der bei der Therapie von Bedaquilin nicht erlaubten Medikamente aufgenommen <p><i>Amendment 5</i></p> <p>Die Änderungen wurden am 02.05.2011 vorgenommen. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Patienten in der Studie C208 eingeschlossen. Folgende Ergänzungen wurden vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zusatz von Formulierungen, um zusätzliche Analysen durchführen zu können, welche die Interaktionen mit und Einreichungen bei Zulassungs- und Gesundheits-behörden unterstützen ○ Einfügen eines zusätzlichen Databaselock und finale Auswertungen für alle Patienten, die ihre Nachbeobachtungsphase beendet haben <p><i>Amendment 6</i></p> <p>Die Änderungen wurden am 10.11.2011 vorgenommen. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Patienten in der Studie C208 eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Klärung der Widerrufskriterien im Falle einer Schwangerschaft ○ Aktualisierung der Adresse von Tibotec BVBA auf der Titelseite des Studienprotokolls
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Männliche oder weibliche Patienten. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine nicht-hormon-basierte Verhütungsmethode anwenden und einwilligen, diese über den gesamten MDR-TB-Behandlungszeitraum anzuwenden ○ Alter ≥ 18 und ≤ 65 Jahre ○ Patienten mit einer neu diagnostizierten pulmonalen MDR-TB, die Erreger im Abstrich des Auswurfs zeigen, mit bestätigter in-vitro Resistenz gegenüber mindestens den beiden Antituberkulotika Rifampicin und Isoniazid <p>Patienten mit neu diagnostizierter MDR-TB werden definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer MDR-TB, die nie zuvor eine TB-Therapie hatten • Patienten mit einer MDR-TB, die zuvor mit Medikamenten für die Erstlinientherapie der TB behandelt wurden (INH, RMP, Ethambutol [EMB];, Pyrazinamid [PZA]; oder Streptomycin [SM];. <p>Die Resistenz gegenüber RMP und INH kann nachgewiesen werden durch die:</p> <p>Proportionsmethode und / oder Schnelltests wie Plaque- oder GenoType MTBDRplus (wenn die Resistenz gegenüber RMP und INH über den Schnelltest detektiert wurde, ist eine Wiederholung dieser Tests bei der Screening-Untersuchung erforderlich, wobei dann beide Tests ein positives Ergebnis liefern müssen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nachweis von säurefesten Bakterien im direkten Abstrich des Auswurfs ○ Patienten, die mindestens 10 ml Auswurf pro Nacht produzieren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten müssen einwilligen einen HIV-Test durchzuführen, außer sie haben einen HIV-Test innerhalb eines Monats vor Studienstart durchgeführt und der Nachweis liegt in Form eines Enzymverbundenen Immunosorbent Versuchs (ELISA) oder Westerblots vor. ○ Patienten willigen ein, dass sie ihre TB Medikamente für mindestens sieben Tage vor der Baselinevistie nicht einnehmen, um Wechselwirkungen mit der Sockeltherapie vor Studienbeginn mit TMC207 oder Placebo zu umgehen. ○ Patienten mit einem Qutelet Index (BMI) $\geq 15,0$ und $\leq 28,0$ kg/m² ○ Eine Patienteneinwilligungserklärung lag vor der ersten Studienaktivität vor ○ Einverständnis für eine stationäre Aufnahme, sofern es dem lokalen Standard entspricht. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die bereits eine Therapie gegen MDR-TB erhalten haben, einschließlich der folgenden Antibiotika: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aminoglykoside (außer Streptomycin), Fluorochinolone, Thioamide, Protionamid, Ethionamid Cycloserin ○ Patienten mit einer bekannten oder erwarteten Überempfindlichkeit oder einer Nebenwirkungsreaktion auf das Studienmedikament ○ Patienten mit einem gegenwärtigen oder früheren Alkohol- oder Drogenkonsum, die nach Einschätzung der Prüfarzte die Sicherheit oder die Einhaltung der Studienbedingungen beeinflussen kann ○ Patienten, deren Erkrankung klinisch signifikant ist, wodurch nach Meinung des Prüfarztes eine adäquate Teilnahme an der Studie nicht gewährleistet ist ○ Patienten mit einer signifikanten, Medikamente erfordernden Arrhythmie ○ HIV-infizierte Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ mit einer CD4+-Zellzahl <300 Zellen/μl oder ○ die eine antiretrovirale Therapie (ART) und / oder eine orale oder intravenöse Antimykotikatherapie innerhalb der letzten 90 Tage erhalten haben, sind für eine Studienteilnahme nicht geeignet. Das Gleiche gilt für Patienten, die nach Meinung des Prüfarztes eine ART innerhalb der 24-wöchigen intensiven Behandlungsperiode benötigen ○ Patienten mit komplizierten oder schweren extrapulmonalen Manifestationen der TB oder neurologischen Manifestationen der TB <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer anderen schweren Erkrankung oder sich rasch verschlechterndem Gesundheitszustand (einschließlich Immunschwäche), wodurch die Durchführung des Protokolls und die Interpretation der Studienergebnisse erschwert würden, oder b) gastrointestinalen Erkrankungen, wodurch nach Meinung des Prüfarztes die Absorption von Bedaquilin beeinträchtigt wird ○ Patienten, die zur Behandlung der TB eine Operation innerhalb der 24-wöchigen intensiven Behandlungsperiode benötigen ○ Patienten mit den folgenden QT/QTc-Intervallcharakteristika beim Screening: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine merkliche Verlängerung des QT/QTc-Intervalls, z.B. mit der Fridericia-Formel korrigierte QT-Intervall (QTcF) >450 ms (bestätigt durch wiederholtes EKG)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Historie zusätzlicher Risikofaktoren für Torsades de Pointes-Tachykardie, z.B. Herzinsuffizienz, Hypokalämie, angeborene QT-Verlängerung in der Eigen- oder Familienanamnese ○ Die Anwendung von Medikamenten mit QT/QTc-verlängerndem Potential ○ Patienten mit den folgenden Toxizitäten zum Zeitpunkt des Screenings (definiert gemäß der Toxizitätstabelle für Erwachsene der Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID): <ul style="list-style-type: none"> ○ Kreatinin ^{°2} oder höher (>1,5x ULN) Pankreaslipase ^{°2} oder höher (>1,5x ULN) ○ Pankreasamylase ^{°3} oder höher (>2,00x ULN) ○ Trypsinähnliche Immunreaktivität (≥1,5x ULN (nur berücksichtigt vor Implementierung von Amendment 3) ○ Hämoglobin ^{°4} (<6,5 g/dl) ○ Thrombozyten ^{°3} oder höher (≤49999/mm³) ○ Absolute Neutrophilenzahl ^{°3} oder höher (≤749/mm³) ○ Aspartat-Aminotransferase (AST) ^{°2} oder höher (>2,5x ULN) ○ Alanin-Aminotransferase (ALT) ^{°2} oder höher (>2,5x ULN) ○ Alkalische Phosphatase (ALP) ^{°2} oder höher (>2,5x ULN) ○ Gesamtbilirubin ^{°2} oder höher (>1,6x ULN) ○ Jegliche ^{°3} muskuloskeletale Toxizität (schwere Muskelschmerzen mit merklicher Bewegungsbeeinträchtigung), jegliche ^{°4} muskuloskeletale Toxizität (Frank Myonekrose) ○ ○ Patienten mit Chorioretinitis, optischer Neuritis oder Uveitis in der Screeningvisite ○ Patienten, die bereits an einer klinischen Studie mit Bedaquilin als teilgenommen haben ○ Patienten, die bis zu 8 Wochen vor Studienstart in einer anderen klinischen Studie behandelt wurden ○ Patienten, bei denen vor dem Screeningvisite ein Arzneimittelempfindlichkeitstest durchgeführt wurde und deren Mycobacteria tuberculosis-Isolat nicht gegenüber mindestens 3 der 5 TB-Medikamentenklassen, die für die Behandlung der MDR-TB Anwendung finden, empfindlich sind ○ Patienten, deren geistiger Zustand es nicht erlaubt, die Art, das Ausmaß und die Auswirkungen der Studie zu verstehen ○ Patienten, die sich nicht an das Protokoll halten, z.B. unkooperative Haltung oder Patienten, bei denen es unwahrscheinlich erscheint, dass sie die Studie vollständig abschließen ○ 18. Schwangere und/oder stillende Frauen <p>Einschlusskriterien für die Aufnahme in den Rollover-Arm: Patienten des Placebo-Arms (einschließlich derjenigen Patienten, bei denen eine XDR-TB während der doppelblinden Behandlungsperiode diagnostiziert wurde) wurde ermöglicht, dass sie in einen Rollover-Arm mit 24-wöchiger Behandlung mit Bedaquilin wechseln. Bedingung en hierfür</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Abgeschlossene 24-wöchigen doppelblinden, intensiven Behandlungsperiode 24 ○ Vorliegen von mindestens 2 positiven Auswurfproben während den Zeitpunkten Woche 24 und 28. Die Visite für die Aufnahme in den Rollover-Arm ist in Woche 36 ○ Der Einschluss in den Rollover-Arm erfolgt spätestens in Woche 48 Patienten mit einer pre-XDR-TB, für die Empfindlichkeits-ergebnisse auf Zweitlinientherapie erst nach Randomisierung verfügbar sind, können eine offene Behandlung mit Bedaquilin erhalten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Centre for Clinical Tuberculosis Research, University of Stellenbosch, Cape Town, South Africa</p> <p>Länder: Brasilien, Indien, Lettland, Peru, Philippinen, Russland, Südafrika, Thailand</p> <p>Anzahl Zentren: 15</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Studienarm 1: Bedaquilin Woche 1 und 2: 4 Tabletten (4x 100 mg= 400 mg) oral, einmal täglich Woche 3 bis 24: 2 Tabletten (2x 100 mg= 200 mg) oral, dreimal pro Woche,</p> <p>Studienarm 2: Placebo Woche 1 und 2: 4 Tabletten (4x 100 mg = 400 mg) oral einmal täglich auf einmal 10 Minuten vor dem Frühstück Woche 3 bis 24: 2 Tabletten (2x 100 mg = 200 mg) oral dreimal pro Woche auf einmal 10 Minuten vor dem Frühstück Sockeltherapie Angaben siehe unten</p> <p><i>Sockeltherapie:</i> Die Behandlung mit der Sockeltherapie (BR) ist in zwei Phasen unterteilt: eine 24-wöchige intensive Behandlungsphase, bei der ein Aminoglykosid mit 4 anderen TB-Medikamenten, darunter ein Fluorochinolon, gegeben wird, und einer anschließenden Kontinuitätsphase ohne Aminoglykosid oder Pyrazinamid.</p> <p>Die Sockeltherapie wird vor der Randomisierung spezifiziert und ist weitestgehend standardisiert. Sie ist zusammengesetzt aus Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid und Terizidon und wird nach den weiter unten aufgeführten Angaben entsprechend dosiert und angewendet. Weiterhin können folgende Substitutionen angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amikacin kann anstelle von Kanamycin gegeben werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Protionamid kann anstelle von Ethionamid gegeben werden • Ethambutol kann anstelle von Cycloserin/Terizidon gegeben werden, wenn eine Intoleranz gegenüber Cycloserin/Terizidon vorliegt und keine Resistenz gegenüber Ethambutol vorliegt <p>In der Behandlungsphase (intensive und Kontinuitätsphase) wurden folgende Antituberkulotika eingesetzt:</p> <p>Aminoglykoside: Kanamycin, Amikacin, Streptomycin,</p> <p>Fluorochinolone: Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin</p> <p>Makrolide: Azithromycin, Clarithromycin,</p> <p>Weitere Antituberkulotika: Amoxicillin + Clavunsäure Capreomycin, Clofazimin, Cycloserin, Ethambutol, Ethionamid, Isoniazid, Linezolid, PAS-C, Protionamid: Pyrazinamid, Rifampicin, Terizidon (entsprechend nationaler Empfehlungen, und ggf. Dosierungsanleitung der jeweiligen Fachinformationen)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24 (engl. time to sputum culture conversion)</p> <p>Sekundäre und weitere Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Pharmakokinetik von Bedaquilin und N-Monodesmethyl-Metabolit (M2) im Plasma und im Sputum von Patienten, die mehrere Dosen Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie (BR) erhalten haben. Die Untersuchung erfolgt dabei während der Behandlung und nach der Beendigung. • Erforschung Verhältnis PK/PD - Aktivität und PK/PD - • Sicherheit und Verträglichkeit • Heilung • Beobachtung des Langzeitüberlebens der Studienabbrecher • Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 72, und für die finale Analyse (bis zu Woche 120)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Während der Studie wurden die Zielkriterien nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das primäre Ziel der Studie C208 war es die Überlegenheit in der antibakteriellen Aktivität von TMC207 im Vergleich zu Placebo, jeweils zusammen mit der Sockeltherapie nach einer Behandlungszeit von 24 Wochen zu zeigen. Für die Fallzahlberechnung wurde eine Stichprobengröße von 75 Patienten pro Arm (mit insgesamt 150 Patienten)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zu Grunde gelegt, um eine statistische Power von 80% zu erreichen und einen Unterschied in Höhe von 22% in der Analyse der Patientenanteile mit nachgewiesener Erregerfreiheit (engl., serum conversion rates) zwischen dem TMC207-Arm (72%) und dem Placebo-Arm (50%) zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% zu erhalten. Die Anteile entsprechen der medianen Zeit bis zur Erregerfreiheit von 168 Tagen (im Placebo-Arm) gegenüber 92 Tage.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Im Rahmen der Zulassung von Bedaquilin wurde eine Zwischenanalyse mit Daten zur Wirksamkeit (Cut-Off-Datum 10. Mai 2012) Daten zur Sicherheit (Cut-Off-Datum m Mai 2012 und der finalen Analyse (bis Woche 120, Cut-Off-Datum 31. Januar 2012) durchgeführt. Das Addendum zur finalen Analyse, das alle vollständigen Daten zur Langzeitbeobachtung der Studienabbrecher und des Rollover-Patienten (Cut-Off-Datum 16. Oktober 2012) wurde nicht im Rahmen der Zulassung vorgelegt, sondern nach der Zulassung. Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive Voice Response System (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • Studienzentren • Ausmaß der Lungenkavernen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Kavernen (oder Kavernen <2 cm) ○ Anwesenheit von mindestens einer Kaverne ≥ 2 cm in nur einer Lunge Anwesenheit von mindestens einer Kaverne ≥ 2 cm in beiden Lungen
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung in die beiden Studienarme erfolgte an Tag 1 der ersten Medikamentengabe über das Interactive Voice Response System (IVRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten	Die Randomisierung in die beiden Studienarme erfolgte an Tag 1 der ersten Medikamentengabe über das Interactive Voice Response System (IVRS).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) verblindet b) verblindet c) Es liegen keine Informationen vor.</p> <p>Die Verblindung der Patienten erfolgte bei der Randomisierung mittels IVRS (Interactive Voice Response System). Dabei ruft der Prüfarzt das IVRS an und folgt den Anweisungen des IVRS-Manuals.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Formulierung von Bedaquilin ist eine Tablette (F001) und enthält neben dem aktiven Wirkstoff verschiedene Hilfsstoffe. Die entsprechende Tablette mit Placebo (F002) hat die gleiche qualitative Zusammensetzung bis auf den aktiven Wirkstoff.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysesets/Populationen</p> <p>ITT-Population: Die Intention-To-Treat Population enthält alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation nach der Randomisierung erhalten haben. Es ist das primäre Analyseset für die Sicherheitsanalysen und für die in diesen Dossier verwendeten Wirksamkeitsanalysen.</p> <p>mITT-Population: Die modifizierte Intention-To-Treat Population wurde im Abschlussbericht der Studie C208 als Analysepopulation für die Wirksamkeitsanalysen verwendet. Die mITT Population schloss allerdings Patienten aus, die laut Anwendungsgebiet von Bedaquilin in Frage kamen, z.B. die Patienten, die zuvor Antituberkulotika gegen eine MDR-TB erhalten hatten.</p> <p>Primäres Zielkriterium: Zeit bis zur Erregerfreiheit zu Woche 24 Das primäre Ziel der Studie C208 war es die Überlegenheit in der antibakteriellen Aktivität von TMC207 im Vergleich zu Placebo, jeweils zusammen mit der Sockeltherapie nach einer Behandlungszeit von 24 Wochen.</p> <p>Eine Fallzahl von 75 Patienten pro Studienarm, also einer Gesamtzahl von 150 Patienten erreichte eine Power von 80% um einen Unterschied von 22% in der Rate der Konversion der Sputumkultur in Woche 24 zwischen Bedaquilin (72%, Studienarm 1) und Placebo (50%, Studienarm 2) bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau (α) von 0,05 zu zeigen. Diese Anteile korrespondieren mit einer medianen Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von 168 Tagen unter Behandlung mit Placebo plus Sockeltherapie und 92 Tagen unter Behandlung mit Bedaquilin plus Sockeltherapie.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer: OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die p-Werte des OR und RR wurden mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach pooled Center und Kavernen) berechnet. HR wurde mit Hilfe der stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung, pooled Center und Kavernen als Kovariablen und dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall berechnet. Der p-Wert des HR wurde mit dem Wald-Test berechnet.</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer: OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte des OR und RR wurden mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach pooled Center und Kavernen) berechnet. HR wurde mit Hilfe der stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung, pooled Center und Kavernen als Kovariablen und dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall berechnet. Der p-Wert des HR wurde mit dem Wald-Test berechnet.</p> <p>Heilung</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer: OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die p-Werte des OR und RR wurden mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach pooled Center und Kavernen) berechnet.</p> <p>Sicherheit und Vertäglichkeit</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer: OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch kleine Fallzahlen wurde die unstratifizierte Analyse verwendet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kavitationen • Region (pooled center) • HIV-Status bei Studienbeginn • Ausmaß der Resistenz von M. tuberculosis • Sensitivität gegenüber Pyrazinamid (PZA) bei Studienbeginn • vorherige Behandlung mit Erstlinienmedikamenten für TB • Resistenz gegenüber Fluorochinolonen bei Studienbeginn • Resistenz gegenüber injizierbaren Antibiotika bei Studienbeginn • Anzahl wirksamer Substanzen in der antibiotischen Sockeltherapie (BR) • Albuminwert bei Studienbeginn • Body Mass Index (BMI) bei Studienbeginn • Geschlecht • Alter
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-13
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 161 Patienten (n=80 TMC207/ BR, n=81 Placebo/BR) b) 160 Patienten (n=79 TMC207/BR, n=81 Placebo/BR) (ITT-Population) c) 160 Patienten (n=79 TMC207/BR, n=81 Placebo/BR) (ITT-Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-13
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie startete am 23.04.2008 und endete mit dem letzten Besuch des letzten Patienten am 31.01.2012.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde studienprotokollgemäß beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

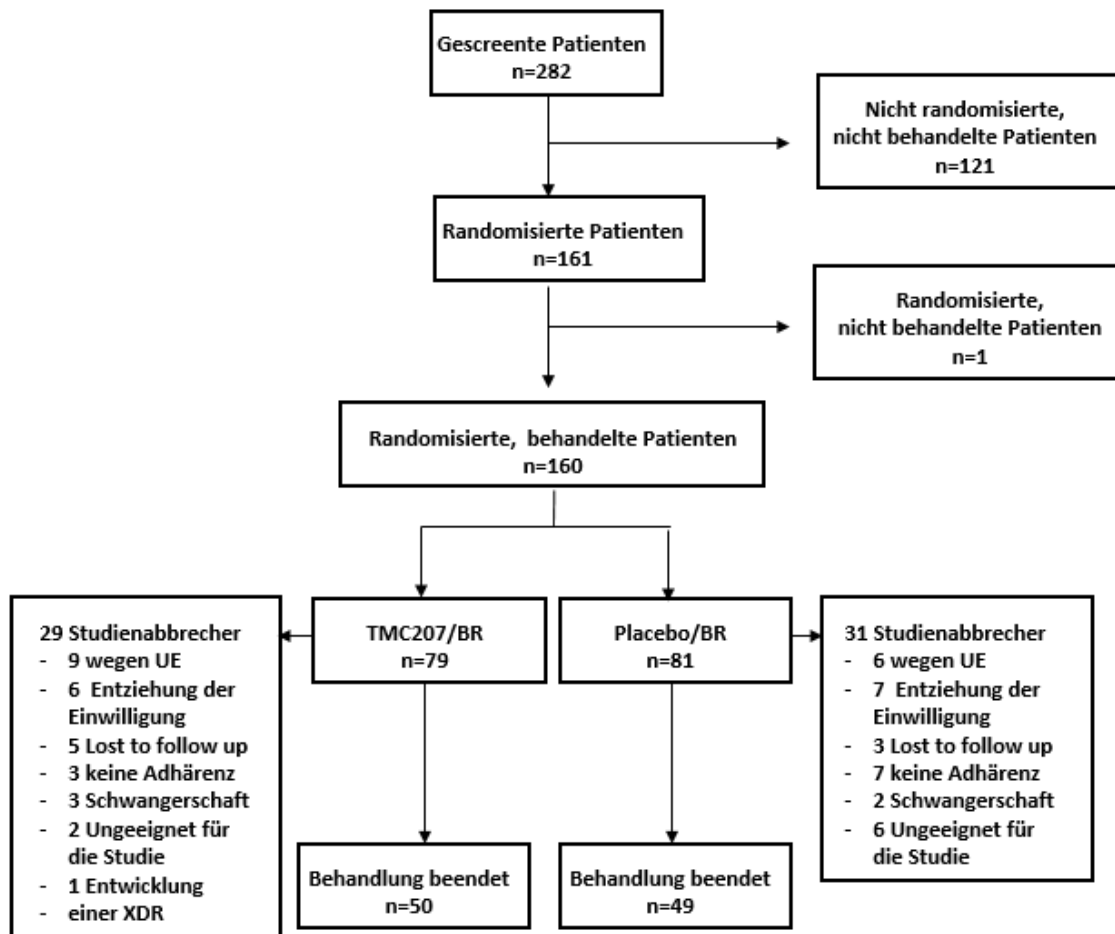


Abbildung 4-13: Patientenfluss in der Studie C208 gemäß Abschlussbericht

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die retrospektive Kohortenstudie Südafrika

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel und Zusammenfassung	<i>Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study</i> Ziel der Studie ist die Bestimmung des Hazard Ratio für das Gesamtüberleben von Patienten, die Bedaquilin erhalten haben, gegenüber Patienten, die ein Behandlungsregime ohne Bedaquilin erhalten haben.
2	Hintergrund / Rationale	Die retrospektive Kohortenstudie Südafrika ist die aktuell einzige vergleichende nicht randomisierte Studie, die bereits Ergebnisse publiziert hat und Rückschlüsse auf das Gesamtüberleben unter Bedaquilin in Vergleich zum bisherigen Therapiestandard zulässt.
Methoden		
3a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Es wurden Patienten mit arzneimittelresistenter Tuberkulose eingeschlossen. <u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten, die ihre Behandlung vor dem 1. Juli 2014 oder nach dem 31. März 2016 begonnen haben, wurden ausgeschlossen. Patienten unter 15 Jahren Patienten über 75 Jahre Patienten ohne dokumentierte Rifampicin-Resistenz Patienten mit einer pre-extensiver (pre-XDR-) TB
3b	Methoden der Rekrutierung	Es wurden retrospektiv Daten von Patienten aus dem webbasierten elektronischen ‚arzneimittelresistente Tuberkulose‘ Register (EDRweb) eingeschlossen. Diese Daten wurden für Patienten, für die eine nationale Identitätsnummer aus Südafrika vorlag mit der südafrikanischen Vitalstatistik verlinkt, um zusätzliche Todesfälle, welche nicht durch das Register aufgenommen wurden, zu erfassen.
4	Intervention	Bedaquilin für 24 Wochen (gemäß Fachinformation) + Sockeltherapie oder Sockeltherapie (ohne Bedaquilin) Standard Sockeltherapie: Für die RR/MDR-TB: für 6 Monate Kombination aus fünf Arzneimitteln (Kanamycin, Moxifloxacin, Ethionamid, Terizidon und Pyrazinamid), darauffolgend für 12 bis 18 Monate Kombination aus vier Arzneimitteln (Moxifloxacin, Ethionamid, Terizidon und Pyrazinamid). Für die XDR-TB: individualisiertes Arzneimittel-Regime, das hochdosiertes Isoniazid, Para-Aminosalicylsäure, Clofazimin oder Capreomycin enthalten kann.
5	Zielsetzungen	Bestimmung des Hazard Ratio für das Gesamtüberleben von Patienten, die Bedaquilin erhalten haben, gegenüber Patienten, die ein Behandlungsregime ohne Bedaquilin erhalten haben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	Primäres Zielkriterium: Gesamtüberleben
7a	Bestimmung der Fallzahl	NV
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	NV
8	Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung)	Es fand keine Zuordnung statt, da es sich um eine retrospektive Kohortenstudie handelt.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt, da es sich um eine retrospektive Kohortenstudie handelt.
10	Analyseeinheit	Gesamtpopulation (Patienten mit einer MDR/RR-TB) und Subpopulation (Patienten mit einer XDR-TB)
11	Statistische Methoden	Analysen wurden für die RR/MDR-TB-Population und für die XDR-TB-Population durchgeführt. Primäres Zielkriterium: Es wurden Kaplan-Meier Überlebenskurven für beide Studienarme berechnet und graphisch dargestellt. Des Weiteren wurde ein Propensity Score Modell für die Behandlung mit Bedaquilin gerechnet, das ein multivariates Logit-Modell verwendet hat.
Ergebnisse		
12	Patientenfluss	Insgesamt wurden 24.014 Tuberkulose-Fälle im EDRweb zwischen dem 01.07.2014 und dem 31.03.2016 registriert. 19617 Patienten haben die Auswahlkriterien erfüllt und wurden in die Analyse eingeschlossen. 1016 dieser Patienten erhielten Bedaquilin im Rahmen ihrer Behandlung, 18601 Patienten erhielten eine Behandlung ohne Bedaquilin. Am 30. November 2017 hatten 83,1% der geeigneten Kohorte Ergebnisse im EDRweb vorliegen. S. Abbildung 4-14. Des Weiteren lag für 13.335 (68,0%) der geeigneten Patienten eine nationale Identitätsnummer aus Südafrika vor. Diese wurden zur Vitalstatistik verlinkt, um zusätzliche Todesfälle zu erfassen.
13	Aufnahme / Rekrutierung (oder: Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /	Die Studie schloss Patienten ein, die zwischen dem 01.07.2014 und dem 31.03.2016 behandelt wurden. Der Auswertungszeitpunkt war der 30. November 2017.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten und der Nachbeobachtung)	
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß TREND 2004 dar.

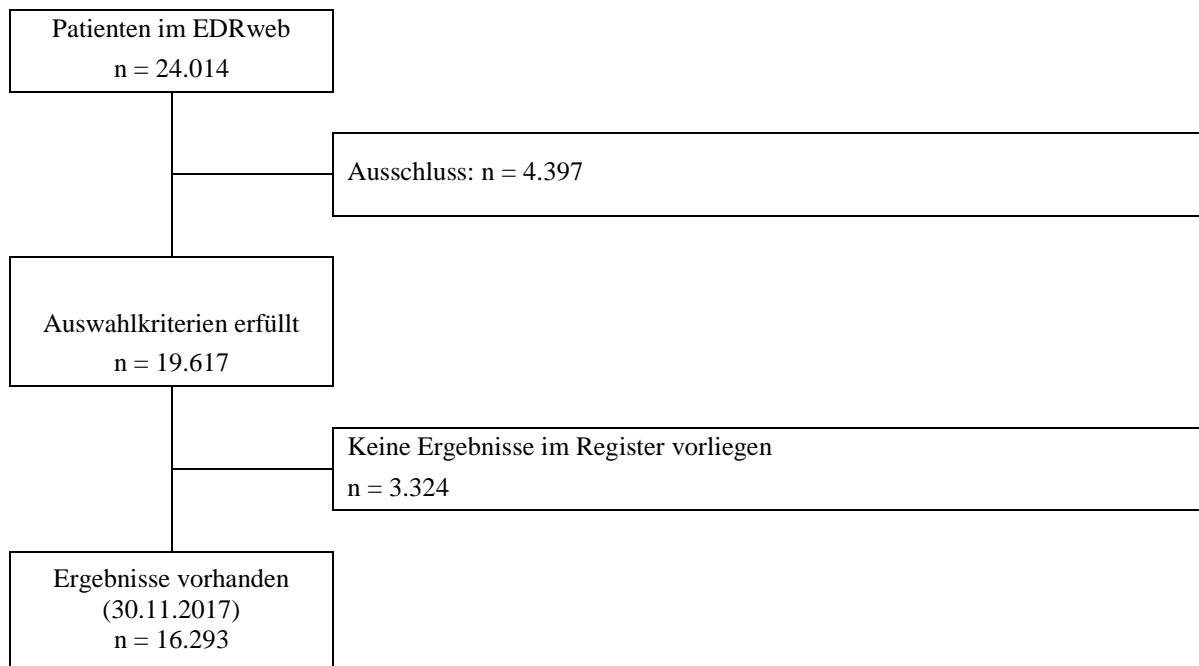


Abbildung 4-14: Patientenfluss in der retrospektiven Kohortenstudie Südafrika

Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C209

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel und Zusammenfassung	<p><i>Eine offene Phase II Studie mit TMC207 als Teil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der MDR-TB bei Patienten, die mit Erregern der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose (engl. multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis, MDR-TB) infiziert sind und Erreger im Auswurf zeigen.</i></p> <p>Ziel der einarmigen, offenen, multizentrischen Phase II Studie ist die Evaluation der Verträglichkeit, Wirksamkeit und Sicherheit von Bedaquilin als Teil eines individualisierten MDR-TB Behandlungsregimes bei Patienten mit pulmonaler MDR-TB.</p> <p>Der Studiensponsor war Tibotec BVBA, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgien</p>
2	Hintergrund / Rationale	<p>MDR-TB infizierte Personen werden derzeit mit einer Kombination aus mindestens 5 Wirkstoffen der Nicht-Standardtherapie (früher auch als „Zweitrangmedikamente“ bezeichnet) über einen längeren Zeitraum von bis zu 2 Jahren behandelt.</p> <p>Diese Wirkstoffe der Nicht-Standardtherapie sind weniger wirksam und stärker toxisch als auf INH- und RMP-basierenden Regimen zur Behandlung der arzneimittlempfindlichen TB.</p> <p>Neue Medikamente sind notwendig, um die globale MDR-TB Epidemie zu bekämpfen, Medikamente mit verbessertem Sicherheitsprofil und neuen Wirkmechanismen, die nicht von Kreuz-resistenzen der MDR-TB Stämme bereits resistent gegen derzeit verwendete TB-Medikamente betroffen sind.</p>
Methoden		
3a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Patienten, 18 Jahre oder älter. Frauen in gebärfähigem Alter müssen eine effektive Verhütungsmethode anwenden und einwilligen, diese über den gesamten Behandlungszeitraum zu verwenden. Frauen in gebärfähigem Alter, die nicht heterosexuell aktiv sind bzw. einwilligen während der MDR-TB-Behandlung sexuell abstinent zu sein, können teilnehmen. 2. Bestätigte, pulmonale MDR-TB Infektion, definiert als Infektion durch einen Stamm der <i>M. tuberculosis</i>, deren Resistenz mindestens gegen RMP und INH durch ein vorangegangenes Screening einer TB Behandlungseinrichtung oder durch einen Schnelltest innerhalb der letzten sechs Monate bestätigt wurde. Patienten, die mit einer XDR-TB infiziert waren, durften ebenfalls an der Studie teilnehmen, wenn es wahrscheinlich war, dass sie auf wenigstens drei Medikamenten in ihrer Sockeltherapie (BR) ansprechen 3. Positiv auf säurefeste Bazillen bei Untersuchung des direkten Abstrichs von Proben des abgehusteten Sputums ($\geq 1+$ Abstrich positiv) oder positive Kulturen des <i>M. Tuberculosis</i> im Auswurf innerhalb der letzten 6 Monate 4. Dokumentation des HIV-Status (negativ oder positiv) zum Screening oder innerhalb eines Monats vor Studienbeginn (via enzymgekoppelten Immunadsorbitionstest [ELISA]; und/oder Western Blot). <p>Anmerkung: HIV-positive Personen konnten in die Studie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingeschlossen werden, sofern sie die Anforderungen erfüllen und eingewilligt haben, das ART Behandlungsverfahren zu befolgen und keine nicht erlaubten (ART) Medikamente einzunehmen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Freiwillig unterzeichnete Einwilligungserklärung vor der ersten studienbezogenen Aktivität. 6. Patienten, die die Protokollanforderungen der Studie erfüllen können. 7. Patienten, die zugestimmt haben, die nationalen Behandlungsrichtlinien für Tuberkulose zu erfüllen. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit einer bekannten oder vermuteten Überempfindlichkeit oder schwerwiegenden unerwünschten Reaktion auf die Studienmedikation TMC207. 2. Einnahme einer unerlaubten Begleittherapie 3. Patienten mit einem gegenwärtigen oder früheren Alkohol- oder Drogenkonsum, die nach Einschätzung der Prüfarzte die Sicherheit oder die Einhaltung der Studienbedingungen beeinflussen kann 4. HIV infizierte Patienten mit einer CD4+ Zellanzahl kleiner als 250 Zellen/μl. 5. Patienten mit erheblichen Herzrhythmusstörungen, die Medikamente erfordern 6. Patienten mit komplizierten oder schweren extrapulmonalen Manifestationen der TB, einschließlich Infektion des zentralen Nervensystems. 7. Patienten, die bis zu 8 Wochen vor Studienstart in einer anderen klinischen Studie behandelt wurden 8. Patienten mit einer anderen schweren Begleiterkrankung oder sich rasch verschlechterndem Gesundheitszustand (einschließlich Immunschwäche), wodurch die Durchführung des Protokolls und die Interpretation der Studienergebnisse erschwert würden, oder die den Patienten zu einem sonst schlechten Kandidaten für eine klinische Studie macht 9. Patienten mit den folgenden QT/QTc-Intervallcharakteristika beim Screening: <ol style="list-style-type: none"> a. Eine deutliche Verlängerung des QT/QTc Intervalls, z.B. Bestätigung des QTcF (Fridericia correction) Intervall >450 ms b. Historie zusätzlicher Risikofaktoren für Torsades de Pointes-Tachykardie, z.B. Herzinsuffizienz, Hypokalämie, angeborene QT-Verlängerung in der Eigen- oder Familienanamnese c. Der Einsatz von Begleitmedikamenten, die das QT/QTc-Intervall verlängern, welche als verbotene Medikamente gelistet sind d. Pathologische Q-Wellen (definiert als >40 ms oder Tiefe >0,4 bis 0,5 mV). e. Nachweis von ventrikulärer Vor-Exzitation f. Hinweise auf vollständigen oder unvollständigen Linksschenkelblock oder Rechtsschenkelblock im EKG g. Nachweis eines AV-Block zweiten oder dritten Grades h. Intraventrikuläre Leitungsverzögerung mit QRS-Dauer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p style="text-align: center;">>120ms</p> <p>i. Bradykardie, definiert als Sinusfrequenz <50 bpm</p> <p>10. Patienten mit den folgenden Toxizitäten zum Zeitpunkt des Screenings (definiert gemäß der Toxizitätstabelle für Erwachsene der Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) (November 2007):</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Kreatinin Grad 2 oder höher (> 1,5-fache der oberen Normgrenze [ULN]); b. Lipase Grad 3 oder höher (>2,0xULN). c. Hämoglobin Grad 4 (<6,5 g / dl), außer nach Absprache mit dem medizinischen Leiter. d. Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 4 (>8,0xULN) ausgeschlossen, Grad 3 (>3,0x ULN) nach Absprache mit dem medizinischen Leiter. e. Alanin-Aminotransferase (ALT) Grad 4 (>8,0xULN) ausgeschlossen, Grad 3 (>3,0xULN) nach Absprache mit dem medizinischen Leiter f. Alkalische Phosphatase (ALP) Grad 4 (>8,0xULN) ausgeschlossen, Grad 3 (>3,0xULN) nach Absprache mit dem medizinischen Leiter. g. Gesamt-Bilirubin Grad 3 oder höher (>2,00xULN, oder >1,50xULN, wenn begleitet von einem Anstieg bei anderen Leberfunktionstests) ausgeschlossen, Grad 2 (>1,50xULN oder >1,25xULN, wenn begleitet von einem Anstieg bei anderen Leberfunktionstests) nach Rücksprache mit dem medizinischen Studienleiter. <p>11. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>12. Patienten, die zuvor, im Rahmen einer klinischen Studie, eine Behandlung mit der Studienmedikation TMC207 erhalten haben</p> <p>13. Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen, außer Tuberkulose, oder mit schweren Symptomen einer HIV Infektion, welche den Patienten zu einem sonst schlechten Kandidaten für eine klinische Studie macht</p> <p>14. Patienten, die, auf Grundlage der Bewertung ihrer pulmonalen Erkrankung, einen chirurgischen Eingriff zur Behandlung der TB innerhalb der 24-wöchigen Behandlung mit TMC207 benötigen</p>
3b	Methoden der Rekrutierung	Patienten wurden an MDR-TB-Kliniken aus einer Gruppe von Patienten, die als MDR-TB-infiziert identifiziert wurden, rekrutiert. Neu-diagnostizierte sowie behandlungs-erfahrene Patienten, mit einer MDR-TB, die die Einschlusskriterien erfüllten, konnten teilnehmen.
4	Intervention	<p>In den ersten zwei Wochen 400mg Dosis TMC207 einmal täglich, zuzüglich Sockeltherapie (BR).</p> <p>In den nachfolgenden 22 Wochen 200mg TMC207 dreimal je Woche, zuzüglich Sockeltherapie (BR).</p> <p>Nach Beendigung der 24-wöchigen Behandlung mit TMC207 Fortsetzung der Sockeltherapie (BR) unter Beobachtung des Arztes gemäß nationaler Therapieleitlinien. 24 Monate Nachbeobachtung nach der letzten Einnahme von TMC207.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Sockeltherapie wurde zu Baseline in Übereinstimmung mit den nationalen Versorgungsleitlinien und der medizinischen Praxis des Studienzentrums spezifiziert.</p> <p>Die meist verwendeten antibakteriellen TB-Medikamente in der Sockeltherapie beinhalten Kanamycin, Amikacin, Capreomicin, Ethionamid, Protionamid, Pyrazinamid, Ethambutol, Ofloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin und Cycloserin/Terizidon und para-Aminosalicylsäure.</p> <p>Weniger oft verwendet wurden die Medikamente amoxicillin-clavulanate, das Oxazolidinon-Linezolid, Dapson, Clofazimin und Azithromycin.</p> <p>Studienzentren: Asien (andere), China, Osteuropa, Südafrika, Südamerika</p>
5	Zielsetzungen	<p>Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bedaquilin als Teil eines individualisierten Behandlungsregimes bei Patienten mit Sputum-Abstrich positiver, pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB).</p> <p>Bewertung der Pharmakokinetik von Bedaquilin und seinem primären Metaboliten M2 sowie der Pharmakokinetik / Pharmakodynamik-Beziehungen für die Sicherheit und Wirksamkeit.</p> <p>Untersuchung der Wirkung von Bedaquilin auf das Auftreten von TB-Symptomen, gemessen anhand des Tuberkulose Symptome Profils (TSP) und Bestimmung der Validität des TSP.</p>
6	Zielkriterien	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf</p> <p>Der Anteil der Patienten mit Erregerfreiheit im Auswurf wurde tabellarisch erfasst und für die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis positives Signal in MGIT • Rate der Patienten mit Erregerfreiheit des AFB Abstrich • Time to death • Kriterien der WHO: <ul style="list-style-type: none"> ○ Heilung ○ Abgeschlossene Behandlung ○ Todesfälle ○ Versäumnis der Behandlung ○ Behandlungsversagen <p>Des Weiteren wurden Pharmakokinetik und die Sicherheit erfasst.</p>
7a	Bestimmung der Fallzahl	<p>Es wurde keine formale Fallzahlkalkulation durchgeführt, da es sich hier um eine einarmige Studie handelt. Eine Gesamtzahl von ca. 225 Patienten wurde als ausreichend bewertet, um sinnvolle Schlussfolgerungen zu Sicherheit und Wirksamkeit ziehen zu können.</p> <p>In einer Gesamtzahl von 225 Patienten, werden UE, welche bei einem einzigen Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,01 auftreten in dieser Studie mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% entdeckt. Ebenfalls besteht eine 20%-ige Wahrscheinlichkeit UE zu beobachten, wenn das Risiko des einzelnen Patienten unter 0,001 liegt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ITT Population: Die ITT Population war definiert als diejenigen Personen, die mindestens eine Gabe von TMC207 ohne Rücksicht auf die Einhaltung des Studienprotokolls einnahmen. Die ITT Population umfasst 233 Personen.</p> <p>mITT Population: Die mITT Population basiert auf der ITT Population, die 3 Patienten mit DS-TB und 25 Patienten wegen keines positiven MGIT beim Screening / bei der Aufnahme ausschließt. Die mITT umfasst 205 Patienten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interims-Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Studienteilnehmer ihre 24-Wochen Behandlung beendet haben oder die Studie frühzeitig abgebrochen haben. Die finale Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Studienteilnehmer die Studie beendet haben oder diese frühzeitig abgebrochen haben. Die finale Analyse beinhaltet eine Auswertung des 96-wöchigen Follow-Up-Zeitraums.
8	Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung)	Es fand keine Zuordnung in unterschiedliche Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblindung	Die Studie war einarmig angelegt, daher offen, und weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit	<p>Analytische Methode</p> <p>ITT und mITT-Population</p>
11	Statistische Methoden	<p>Analysen wurden sowohl in der ITT- als auch der mITT-Population durchgeführt. Die Sicherheitsanalysen wurden primär auf Grundlage der ITT Population ausgewertet. Wirksamkeits- und Mikrobiologie-Analysen wurden primär für die mITT-Population ausgewertet.</p> <p>Es gab keine statistischen Hypothesen, da es sich hier um eine einarmige Studie handelt. Es wurden deskriptive Statistik, Frequenztabellen, pharmakokinetische Modellierung, Kaplan-Meier, Cox-Proportional-Hazards-Modell durchgeführt.</p> <p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Der Anteil der Patienten mit Erregerfreiheit im Auswurf wurde tabellarisch erfasst und für die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.</p> <p>Sekundäres Zielkriterium:</p> <p>Tabellen für den Anteil der Patienten mit Erregerfreiheit im Auswurf basierend auf AFB und das Ergebnis der Kaplan-Meier für die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf basierend auf AFB</p>
Ergebnisse		
12	Patientenfluss	S. Abbildung 4-15, Abbildung 4-16
13	Aufnahme / Rekrutierung (oder: Nähere Angaben über den Zeitraum)	<p>Die Studie wurde zwischen 19. August 2009 und 07. Februar 2013 durchgeführt.</p> <p>Die Nachbeobachtungsphase betrug 24 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation TMC207.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung)	
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß TREND 2004 dar.

ITT Population:

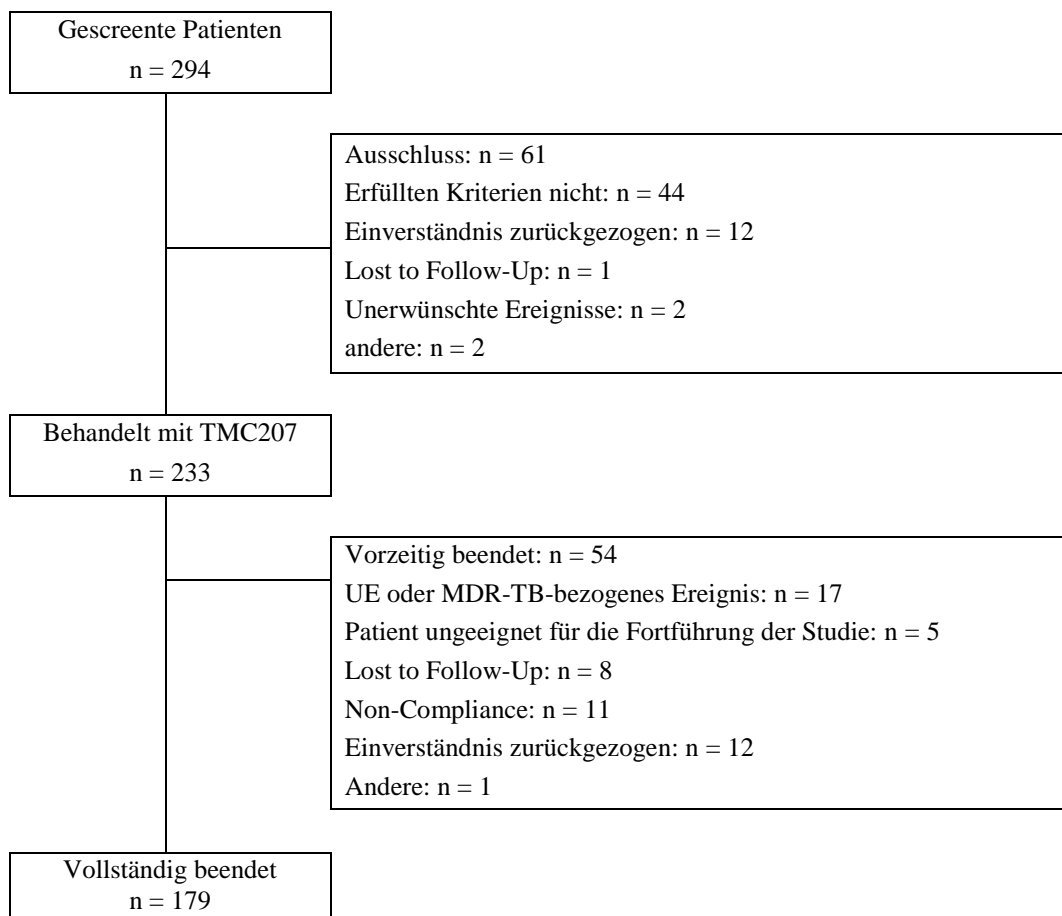


Abbildung 4-15: Patientenfluss in der Studie C209, ITT Population

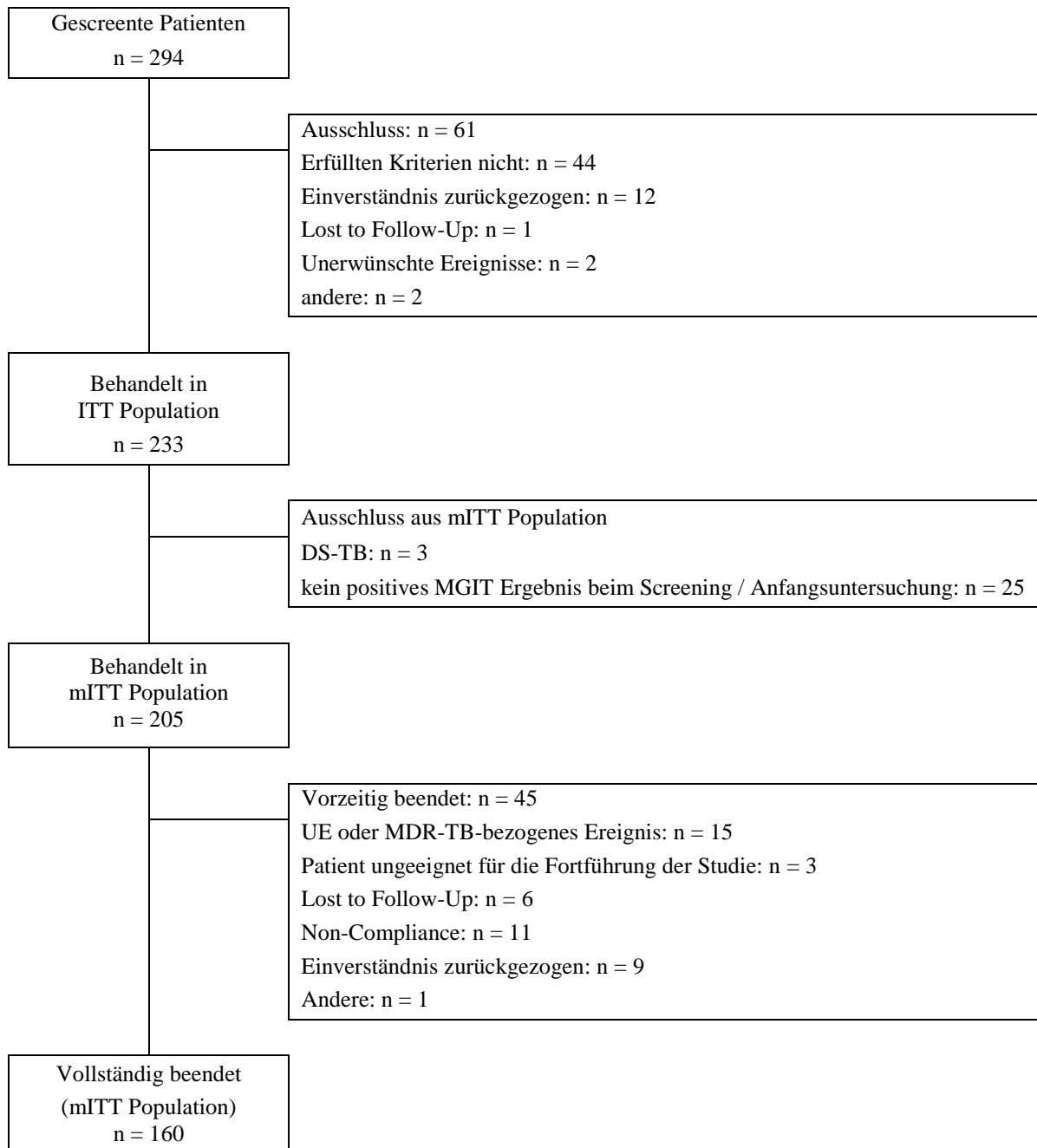
mITT Population:

Abbildung 4-16: Patientenfluss in der Studie C209, mITT Population

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C3001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel und Zusammenfassung	<p><i>Früher Zugang von TMC207 (Early Access Programm) als Teil einer Kombination mit anderen Antituberkulotika für Patienten mit einer pulmonalen XDR- oder Pre-XDR TB.</i></p> <p><i>Studiensynonym: TMC207TBC3001 (C3001)</i></p> <p>Ziel des Early Access Programms ist es Patienten, die begrenzte bis keine Behandlungsoptionen mehr haben und nicht geeignet sind oder nicht die Möglichkeit haben, an anderen Bedaquilin-Studien teilzunehmen, den frühen Zugang zu Bedaquilin bis zur kommerziellen Verfügbarkeit zu ermöglichen. Ein weiteres Ziel der C3001-Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin/BR.</p>
2	Hintergrund / Rationale	<p>Die Therapie der MDR-TB ist meistens mit einer extensiven Chemotherapie verbunden mit einer Kombination aus mehreren Wirkstoffen der Nicht-Standardtherapie (früher auch als „Zweitrangmedikament“ bezeichnet) und werden über einen längeren Zeitraum von bis zu 2 Jahren behandelt. Diese Zweitlinien-Medikamente sind weniger wirksam und stärker toxisch als auf INH- und RMP-basierenden Regime zur Behandlung der arzneimittlempfindlichen TB.</p> <p>Ziel des Early Access Programms ist es Patienten, die Resistenzen gegen INH, RMP und einem Fluorchinolon und /oder einem Zweitlinien injizierbaren Medikamenten (KAN, AMK, oder CAP) und damit limitierte bis gar keine anderen Behandlungsoptionen mehr haben, und die nicht geeignet sind oder nicht die Möglichkeit haben, an anderen Bedaquilin-Studien teilzunehmen, den frühen Zugang zu Bedaquilin bis zur kommerziellen Verfügbarkeit zu ermöglichen. Ein weiteres Ziel der C3001-Studie ist die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin/BR.</p>
Methoden		
3a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten, 18 Jahre oder älter, mit bestätigter* XDR- TB oder pre-XDR-TB mit einer Resistenz gegenüber INH, RMP und gegenüber einem Fluorchinolon und/ oder Zweitlinien injizierbaren Medikament (KAN, AMK, oder CAP). * (für die Bestätigung mussten Ergebnisse aus einem Abstrich, kulturellen Proben oder aus Arzneimittelsensitivitätstests, vorgelegen haben, die innerhalb der letzten sechs Monate vor Studieneinschluss erhoben wurden) • Patienten durften nur an der Studie teilnehmen, sofern sie begrenzte bis keine Behandlungsoptionen mehr hatten und nicht geeignet waren oder nicht die Möglichkeit hatten, an anderen Studien mit Bedaquilin teilzunehmen • Patienten mussten an einem medizinischen Zentrum versorgt werden, das vom „Green Light Committee“ der WHO „Stop TB Partnership“ zertifiziert wurde oder an einem Zentrum mit vergleichbaren Standards, dessen Eignung geprüft und bestätigt wurde; einschließlich DOT (engl, directly observed therapy, direkt überwachte Therapie); Kapazitäten des Labors, regelmäßige Kulturproben aus dem Auswurf und Arzneimittelsensitivitätstests durchzuführen, und eine ununterbrochene Lieferung von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zugelassenen Zweitrangmedikamenten gewährleisten konnten, um die Sockeltherapie der MDR-TB-Behandlung zu bilden. Ein Patient musste die Möglichkeit haben, mindestens drei Antituberkulotika zu erhalten, gegen die sich das Patientenisolat aus früheren Arzneimittelsensitivitätstests (innerhalb der letzten sechs Monate) als empfindlich erwies oder wahrscheinlich sensitiv war, basierend auf dem früheren Krankheitsverlauf, abhängig von der Verfügbarkeit in dem Land,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische Stabilität des Patienten, laut Einschätzung des Prüfarztes auf Basis von körperlichen Untersuchungen und Untersuchungen zur Sicherheit zur Screening-Visite • Alle Frauen in gebärfähigem Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest im Urin zur Screening-Visite aufweisen. • Frauen mussten: <ul style="list-style-type: none"> ○ seit mindestens zwei Jahren postmenopausal sein, oder ○ chirurgisch sterilisiert sein (entweder durch Hysterektomie oder bilaterale Oopherektomie, Ligatur der Tuben oder Ligatur/ bilaterale tubale Clips ohne Umkehroperation oder anderweitig nicht gebärfähig sein) ○ nicht sexuell aktiv für die Dauer des Early Access Programms ○ eine effektive Verhütungsmethode anwenden (wie unten beschrieben) und müssen einverstanden sein, diese über den gesamten Behandlungszeitraum der TB zu verwenden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verwendung einer doppelten Verhütungsmethode (z.B. Kondom für Männer und entweder Diaphragma oder einer zervikalen Kappe) ▪ Verwendung von Verhütungsmitteln, die nicht auf Östrogen-basierte Hormone beruhen, mit einer mechanischen Verhütungsmethode (z.B. Kondom für Männer, Diaphragma, zervikaler Kappe oder Kondome für Frauen) oder ▪ Intrauterine Verhütungsprodukte in Kombination mit einer mechanischen Verhütungsmethode (z.B. Kondom für Männer, Diaphragma, zervikaler Kappe oder Kondome für Frauen) • Männer mussten einwilligen hoch wirksame Verhütungsmethoden zu verwenden (z.B. Kondom für Männer mit entweder einem intrauterinalen Produkt für Frauen, Diaphragma, zervikalen Kappe oder nicht auf Östrogen basierte Hormone beruhen) und keine Spermien für die Dauer des Early Access Programms bis drei Monate nach der letzten Einnahme von Bedaquilin zu spenden • Patienten mussten eine unterschriebene Einwilligungserklärung vorweisen, dass sie das Ziel der Studie und die Studienaktivitäten verstanden hatten und ihr Einverständnis für die Teilnahme an dem Early Access Programm gaben. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, deren Erkrankung klinisch relevant, aktiv war oder gastrointestinale, kardiovaskuläre, das Nervensystem betreffende, psychiatrische, metabolische, renale Erkrankungen,

		<p>Atemwegserkrankungen (außer TB), entzündliche, neoplastische, immunologische oder infektiöse Erkrankungen, die nicht stabil und kontrolliert waren. Falls diese Erkrankungen aktiv waren sollten sie die Sicherheit des Patienten oder die Teilnahme des Patienten an der Studie nach Einschätzung des Prüfarztes nicht gefährden. Der Prüfarzt war angehalten die Begleiterkrankungen mit dem Sponsor zu besprechen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer komplizierten oder schweren extrapulmonalen Manifestation der TB, einschließlich osteoartikulärer und das Zentralnervensystem betreffender Infektionen • Patienten mit einer HIV-Infektion, die während der Einnahme von Bedaquilin nicht mit einer antiretroviralen Therapie behandelt werden konnten • Patienten, die Bedaquilin bereits in einer früheren Studie erhalten hatten • Patienten, die geeignet waren an anderen Studien mit Bedaquilin teilzunehmen, für die Janssen der Sponsor war • Patienten mit bekannten Allergien, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber Bedaquilin oder den Hilfsstoffen • Einnahme von kontraindizierten Medikamenten (spezifiziert in 3.8.2 des Protokolls) • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 60 Tagen vor dem geplanten Studienstart mit Bedaquilin, es sei denn der Sponsor war einverstanden. • Schwangere oder stillende Frauen • Jegliche Situation, die nach Meinung des Prüfarztes das Early Access Programm oder die Sicherheit des Patienten oder die Einhaltung des Studienprotokolls gefährden könnte • Aktueller Alkohol,- Barbiturat,- Amphetaminkonsum, Konsum von Freizeitdrogen oder narkotisierende Drogen, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten und/ oder seine Compliance an den Studienaktivitäten gefährden könnte • Patienten mit folgenden abnormalen Laborwerten zur Screeningvisite, definiert nach der Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) Toxizitätstabelle: <ul style="list-style-type: none"> • Serumkreatinin Grad 1 oder höher (> 1,0-fache der oberen Normgrenze [ULN]);). • Lipase Grad 2 oder höher (>1,5xULN). • Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 2 oder größer ($\geq 2,0$ - < 3,0xULN) • Gesamt-Bilirubin Grad 1 oder höher (>1,0xULN) • Hypokalämie (\geq Grad 1) • Hypokalcämie, korrigiert für Albumin (\geq Grad 1) • Hypomagnesiämie (\geq Grad 1) <p>Falls die Ergebnisse von Serum- und Blutanalysen, Urinalysen, außerhalb der Normwerte lagen (einschließlich der o.g. Parameter) durfte der Patient nur dann in der Studie teilnehmen, wenn der Prüfarzt die abnormalen Werte als normal oder nicht klinisch relevant oder als nachvollziehbar und verständlich für die untersuchte Patientenpopulation einstufte. Diese Bewertung musste in den Rohdaten des Patienten dokumentiert und vom Prüfarzt unterzeichnet werden.</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer Verlängerung des QT/QTc Intervalls, >450 ms zur Screeningvisite (und falls dieser über der Grenze lag, mit bestätigtem EKG) • Patienten mit jeglicher anderen abnormalen EKG-Veränderung zur Screeningvisite, z.B. Arrhythmien, Ischämien oder Evidenz für eine Herzinsuffizienz • Patienten mit vererbtem verlängertem QT-Syndrom • Vulnerable Patienten (z. B. Patienten in Haft) aus der Zusätzlichen Risiken für Torsades de Pointes, z.B. Herzinsuffizienz, Hypokaliämie, Familiengeschichte eines Long-QT-Syndroms • Der Einsatz von Begleitmedikamenten, die das QT/QTc-Intervall verlängern (innerhalb der letzten 7 Tage vor Tag 1 der Studie)
3b	Methoden der Rekrutierung	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mussten an einem medizinischen Zentrum versorgt werden, das vom „Green Light Committee“ der WHO „Stop TB Partnership“ zertifiziert wurde oder an einem Zentrum mit vergleichbaren Standards, dessen Eignung geprüft und bestätigt wurde; einschließlich DOT (engl. directly observed therapy, direkt überwachte Therapie); Kapazitäten des Labors, regelmäßige Kulturproben aus dem Auswurf und Arzneimittelsensitivitätstests durchzuführen, und eine ununterbrochene Lieferung von zugelassenen Zweitrangmedikamenten gewährleisten konnten, um die Sockeltherapie der MDR-TB-Behandlung zu bilden. • Die Patienten wurden an drei Zentren in Russland und in einem Zentrum in Litauen rekrutiert.
4	Intervention	<p>Bedaquilin</p> <p>Woche 1 und 2: 4 Tabletten (4x 100 mg= 400 mg) oral, einmal täglich</p> <p>Woche 3 bis 24: 2 Tabletten (2x 100 mg= 200 mg) oral, dreimal pro Woche,</p> <p>Die Sockeltherapie musste aus mindestens drei Arzneimitteln bestehen, gegen die sich das Patientenisolat als empfindlich erwiesen hat, basierend auf Arzneimittelsensitivitätstests, die innerhalb der letzten sechs Monate durchgeführt worden waren oder basierend auf dem bekannten Behandlungsverlauf des Patienten. Die Auswahl der Anzahl der Arzneimittel für die Sockeltherapie lag in der Verantwortung des Prüfarztes und musste nach Abschluss der Behandlung mit Bedaquilin fortgesetzt werden (entsprechend nationaler Empfehlungen, und ggf. Dosierungsanleitung der jeweiligen Fachinformationen). Eine Anpassung der Sockeltherapie war erlaubt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Zielsetzungen	<p>Ziel des Early Access Programms ist es Patienten, die Resistenzen gegen INH, RMP und einem Fluorchinolon und /oder einem Zweitlinien injizierbaren Medikamenten (KAN, AMK, oder CAP) und damit limitierte bis gar keine anderen Behandlungsoptionen mehr haben, und die nicht geeignet sind oder nicht die Möglichkeit haben, an anderen Bedaquilin-Studien teilzunehmen, den frühen Zugang zu Bedaquilin bis zur kommerziellen Verfügbarkeit zu ermöglichen.</p> <p>Ein weiteres Ziel der C3001-Studie ist die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin/BR.</p>
6	Zielkriterien	<p>Primäres Zielkriterium: Früher Zugang von Bedaquilin für MDR-Patienten mit limitierten bis gar keinen anderen Behandlungsoptionen (s. auch Zielsetzung)</p> <p>Sekundäres Zielkriterium: Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin/BR während der Behandlungsphase mit Bedaquilin/BR und der folgenden 96-wöchigen Follow-Up Phase</p>
7a	Bestimmung der Fallzahl	Das Ziel der Studie C3001 war einen frühen Zugang von Bedaquilin für MDR-Patienten mit limitierten bis gar keinen anderen Behandlungsoptionen zu ermöglichen, daher wurde keine Fallzahl bestimmt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Um den Zulassungsbehörden und HTA-Behörden aktuelle Sicherheitsberichte zu Bedaquilin zu geben sind drei Interimsanalysen durchgeführt worden:</p> <p>Die erste Interims-Analyse (Cut-off Datum, am 15. Juli 2012), vor der Genehmigung der FDA, als Teil eines 4- Monats-Sicherheitsberichts, welcher der FDA übersendet worden ist</p> <p>Die zweite Interim-Analyse (Cut-off Datum, am 20. April 2015) und die dritte Interims-Analyse (Cut-Off Datum am 05. Januar 2016) wurden durchgeführt, um akkumulierte, langfristige und aktuelle Sicherheitsdaten zu berichten.</p>
8	Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung)	Es fand keine Zuordnung in unterschiedliche Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblindung	Die Studie war nicht verblindet.
10	Analyseeinheit	<p>Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient</p> <p>Auswertungskollektiv: ITT-Population</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Statistische Methoden	Es wurde keine statistische Hypothese getestet und Ergebnisse wurden nur deskriptiv dargestellt. Falls nicht anders erwähnt wurde die ITT-Population für alle Analysen zu Grunde gelegt. Die ITT-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Einnahme von Bedaquilin hatten, unabhängig davon, ob sie die Studienaktivitäten des Studienprotokolls befolgten. Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden, bis Bedaquilin kommerziell in dem Aufenthaltsland des Patienten verfügbar war oder über eine andere Quelle verfügbar war, oder das Entwicklungsprogramm zu Bedaquilin gestoppt wurde.
Ergebnisse		
12	Patientenfluss	S. Abbildung 4-17
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 11. Januar 2012 und 1. Dezember 2016 durchgeführt.
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß TREND 2004 dar.

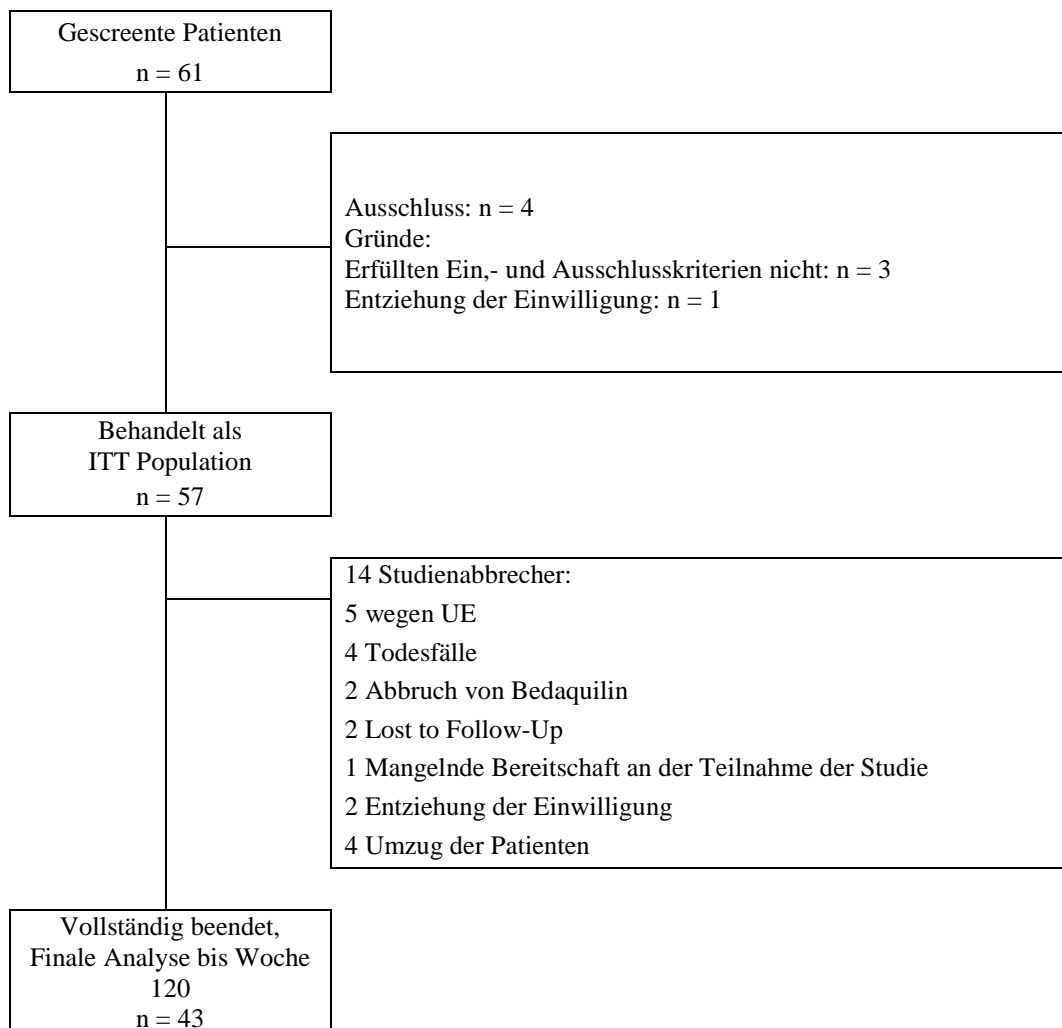


Abbildung 4-17: Patientenfluss in der Studie C3001, ITT Population

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C208

Studie: C208 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll C208 (46)	
Interim-SAP C208 (53)	
Finaler SAP C208 (54)	
Interim-CSR C208 (31)	
Finaler CSR C208 (23)	
Janssen Zusatzanalysen (33)	
Publikationen	
Diacon et al. 2014 (19)	
Studienregistereinträge	
Clinicaltrials.gov NCT00449644 (20)	
EU CT Eudra-CT 2007-004462-40 (55)	
WHO ICTRP NCT00449644 (56)	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde mit Hilfe des Interactive Voice Response Systems (IVRS) sicher gestellt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung basiert auf einem Computer-generierten Plan, der durch zufällig permutierte Blöcke erzeugt wurde um die Balance zwischen den Behandlungsgruppen in jedem Stratum zu gewährleisten. Die Randomisierung wurde vor dem Start der Studie durch oder unter der Aufsicht des Sponsors vollzogen.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für diese Studie wird als niedrig eingestuft, da es sich um eine verblindete, randomisierte, klinische Studie handelt, bei der die Gruppenzuteilung verdeckt stattfand und die Berichterstattung ergebnisunabhängig erfolgte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Eintritt des Todes jedweder Ursache ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgt. Bei der Erhebung des Endpunktes „Gesamtüberleben“ wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Daher ist insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ auszugehen

Endpunkt: Heilung _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes „Heilung“ wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Bei dem Endpunkt Heilung ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Analysen auf Bakterienkulturen beruhen, die automatisiert, standardisiert und unabhängig vom Endpunkterheber und Berichtersteller erhoben werden..

Endpunkt: Zeit bis zur Erregerfreiheit _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Bei diesem Endpunkt ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Analysen auf Bakterienkulturen beruhen, die automatisiert, standardisiert und unabhängig vom Endpunkterheber und Berichterstatter erhoben wurden. Die Voraussetzung, dass eine weitere Untersuchung das Ergebnis „Erregerfreiheit im Auswurf“ bestätigen musste, führt zu einem niedrigen Verzerrungspotenzial des Endpunktes.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Erhebung des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Bei diesem Endpunkt ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnissteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnissteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der*

Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*

Anhang 4-G Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).

Anhang 4-H Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).

Anhang 4-I Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

Anhang 4-J Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde,

so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

• **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse

Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Erblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

5. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
6. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
7. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

• **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

• **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: