

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Bedaquilin

Datum der Veröffentlichung: 15. April 2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	6
1 Einführung	7
2 Nutzenbewertung	8
2.1 Fragestellung.....	8
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	8
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	8
2.4 Studiencharakteristika	9
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	15
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	16
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte	16
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	21
2.5.4 Statistische Methoden.....	22
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	24
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	24
2.6.2 Mortalität.....	28
2.6.3 Morbidität.....	29
2.6.4 Lebensqualität	30
2.6.5 Sicherheit	30
2.6.6 Subgruppen.....	34
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	35
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Bedaquilin	35
3.2 Design und Methodik der Studie	35
3.3 Wirksamkeit	35
3.4 Lebensqualität	37
3.5 Sicherheit.....	37
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38
5 Zusammenfassung der Bewertung	39
Referenzen	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie TMC207-C208	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Intervention in der Studie C208	13
Tabelle 3:	Wesentliche Änderungen am globalen Protokoll.....	14
Tabelle 4:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie C208	16
Tabelle 5:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	16
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	17
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	20
Tabelle 8:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie C208	20
Tabelle 9:	Verzerrungspotential der Studie C208	21
Tabelle 10:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie C208	22
Tabelle 11:	Allgemeine Angaben der C208-Studie zu Woche 120	24
Tabelle 12:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie C208 zu Baseline.....	25
Tabelle 13:	Sockeltherapie (BR-Therapie-Regime) während der gesamten Behandlungsphase.....	27
Tabelle 14:	Ergebnisse Zeit zum Gesamtüberleben zu Woche 120	29
Tabelle 15:	Ergebnisse Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (primärer Endpunkt) zu Woche 120...	29
Tabelle 16:	Ergebnisse zur Heilung zu Woche 120.....	30
Tabelle 17:	Ergebnisse zu Nebenwirkungen – Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse aus der Studie C208 (ITT-Population)	30
Tabelle 18:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % zu Woche 120 (ITT-Population)	31
Tabelle 19:	Schwere UE (Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % zu Woche 120 (ITT-Population).....	34
Tabelle 21:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie C208.....	39

Abkürzungsverzeichnis

AFB	Acid-fast bacilli (säurefeste Bazillen)
BDQ	Bedaquilin
BR	Background regime (Sockeltherapie)
CFU	Colony Forming Unit
CFZ	Ciprofloxacin
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials (Konsolidierte Standards für die Berichterstattung von Studien)
CSR	Clinical study report (klinischer Studienbericht)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases
DOT	Directly observed therapy (direkt überwachte Medikamentenausgabe)
DS-TB	Drug sensitive TB
EMA	European Medicines Agency
EMB	Ethambutol
EPAR	European Public Assessment Report
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
INH	Isoniazid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IUATLD	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (Internationale Vereinigung gegen Tuberkulose und Lungenerkrankungen)
IVRS	Interaktives Voice-Response-System
KI	Konfidenzintervall
KM	Kanamycin
LFX	Levofloxacin
MDR-TB	Multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (multiresistente pulmonale Tuberkulose)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFX	Moxifloxacin
MGIT	Mycobacteria growth indicator tube (standardisiertes Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur)

mITT	Modifizierte Intention-to-treat-Population
MTC	Mixed treatment comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NTP	Nationales TB-Programm
pre-XDR-TB	Pre-extensive drug resistant tuberculosis (pre-extensiv resistente Tuberkulose)
PT	Preferred Term/s
PTO	Protionamid
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZA	Pyrazinamid
QTc	frequenzkorrigierte QT-Zeit (Messgröße bei der Auswertung des Elektrokardiogramms)
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
RMP	Rifampicin
RR	Relatives Risiko
RR-TB	Rifampicin-resistente Tuberkulose
SAP	Statistical analysis plan (Statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SM	Streptomycin
SMQ	Standardized MedDRA Queries (Standardisierte MedDRA-Abfragen)
SOC	Systemorganklasse/n
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (Stärkung der Berichterstattung von Beobachtungsstudien in der Epidemiologie)
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TB	Tuberkulose
TREND	Transparent reporting of evaluations with non-randomized design (transparente Berichterstattung nicht randomisierter Studien)
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WHO ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Platform
XDR-TB	extensive resistant TB (extensiv resistente Tuberkulose)

Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Bedaquilin in seiner Sitzung am 09. April 2019 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. Januar 2019 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 15. April 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Als Tuberkulose werden Erkrankungen bezeichnet, die durch Erreger des Mycobacterium-tuberculosis-Komplexes hervorgerufen werden. Das Mycobacterium tuberculosis stellt den Erreger dar, auf den die Arzneimittelresistenzbildung referiert. Tuberkulosebakterien (TB, Mycobacterium-tuberculosis-Komplex) sind unbewegliche Stäbchenbakterien. Aufgrund der intrazellulären Persistenz in mononukleären Phagozyten können TB den humoralen Abwehrmechanismen der Infizierten entgehen.[3]

Zum *M.-tuberculosis*-Komplex gehören derzeit folgende Spezies:

- *M. tuberculosis* (> 95 %; Reservoir ist der Mensch)
- *M. bovis* (ssp. *bovis* und ssp. *caprae*, vor allem Rinder und Rotwild als Reservoir), *M. africanum* (Mensch als Reservoir), *M. microti*, *M. canetti*, *M. pinnipedii* (nicht menschenpathogen) sowie *M. bovis* BCG (letzteres ist nicht meldepflichtig).

Unter einer offenen (infektiösen) Lungentuberkulose versteht man Erkrankungen, bei denen der Krankheitsherd Anschluss an die Luftwege hat und damit Bakterien an die Umwelt abgegeben werden können. Die Infektion erfolgt fast immer aerogen, d. h. durch feinste erregerhaltige Tröpfchenkerne (Aerosole < 5 µm Durchmesser) in der ausgeatmeten Luft, die von erkrankten Personen insbesondere beim Husten und Niesen freigesetzt werden. Besonders ansteckend sind Tuberkulosepatientinnen und -patienten, bei denen im Auswurf so viele Bakterien vorhanden sind, dass diese bereits unter dem Mikroskop sichtbar sind („mikroskopisch positiv“). In Ländern mit hoher Tuberkulose-Inzidenz erfolgt die primäre, d. h. erstmalige Infektion meist im frühen Kindesalter. Dagegen verschiebt sie sich in Ländern mit niedriger Inzidenz und damit geringem Infektionsrisiko zunehmend in das Erwachsenenalter.

Eine unzureichend behandelte Tuberkulose kann zu multi- und extensiv-resistenter (MDR- bzw. XDR-) Tuberkulose führen. Resistenzen der Erreger gegenüber Antituberkulotika spielen eine wichtige Rolle in der Tuberkulose-Kontrolle, denn medikamentenresistente Tuberkulosen sind schwerer behandelbar und bleiben, insbesondere, wenn sie nicht korrekt therapiert werden, oftmals länger infektiös. Bei Multiresistenz sind mindestens die wichtigsten 2 Standardmedikamente Isoniazid und Rifampicin unwirksam. Bei der extensiv resistenten Tuberkulose (XDR-TB) handelt es sich gemäß WHO-Definition um eine MDR-TB, bei der zusätzlich eine Resistenz gegenüber einem der Fluorchinolone und mindestens gegenüber einem der injizierbaren Tuberkulose-Medikamente (Amikacin, Capreomycin, Kanamycin) vorliegt und die damit nur noch sehr schwer behandelbar ist.

Bedaquilin gehört zur Wirkstoffgruppe der Diarylchinoline. Das Antibiotikum hemmt einen Eiweißkomplex in den Mitochondrien der TB-Erreger, die ATP-Synthase. Auf diese Weise stört Bedaquilin die Energiegewinnung der Erreger und die Tuberkuloseviren sterben ab. Dabei wirkt Bedaquilin bakterizid auf sich teilende und auch auf ruhende Tuberkuloseerreger.

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Bedaquilin (Sirturo®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie ist indiziert für die Behandlung der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)] bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studien laut EPAR

- Studie C208: 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).

Supportive Studien laut EPAR

- Studie 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.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt in seinem Dossier zur Herleitung des Zusatznutzens die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie C208 vor. Zudem legte der pU im Dossier ergänzende Daten anhand einer nicht randomisierten einarmigen Phase-II-Studie C209, dem Early-Access-Programm C3001 und der retrospektiven Kohortenstudie Südafrika vor. Aufgrund der sehr niedrigen Aussagekraft unkontrollierter Daten und der übereinstimmenden Studiendauer zur pivotalen Studie C208 werden die Studien C209 und C3001 unter Berücksichtigung der vorliegenden RCT-Daten der Studie C208 in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Bei der retrospektiven Kohortenstudie Südafrika wurden die Daten aus dem webbasierten elektronischen „arzneimittelresistente Tuberkulose“ Register (EDRweb) eingeschlossen. Im Gegensatz zu den Daten der Studie C208 wurden die Behandlungsgruppen der behandelten Personen nicht nach dem Zufallsprinzip zusammengestellt, wodurch die Ergebnisse in eine nicht repräsentative Richtung gelenkt sein können (Stichprobenverzerrung). Vor diesem Hintergrund und der niedrigen Evidenzstufe werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der retrospektiven Kohortenstudie nicht berücksichtigt.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Bedaquilin wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Bedaquilin [4]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Addendum, Zusatzanalysen, Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie C208 [5,6,7,8,10]

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Bedaquilin basieren auf der Zulassungsstudie TMC207-C208. Die Studie und die Intervention werden in den folgenden beiden Tabellen charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie TMC207-C208

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie C208 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte und multizentrische Phase-II-Studie, in der die antibakterielle Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie (Sockeltherapie bzw. background regime, BR) bei neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit pulmonaler, multiresistenter MDR-TB mit positivem Sputumabstrich evaluiert wurde. Die Patientinnen und Patienten wurden im 1:1-Verhältnis auf die Studienarme Bedaquilin/BR bzw. Placebo/BR randomisiert zugeteilt.</p> <p>Die Studie umfasste 2 Teile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stage 1 (8-wöchige Behandlungsdauer mit der Studienmedikation) • Stage 2 (24-wöchige Behandlungsdauer mit der Studienmedikation) <p>Der erste Teil der Studie C208 (Stage 1) entspricht nicht dem Anwendungsgebiet von Bedaquilin – gemäß den Angaben der Fachinformation beträgt die Behandlungsdauer 24 Wochen –, sodass im Folgenden nur der zweite Teil der Studie (Stage 2) beschrieben und für die Nutzenbewertung als relevant bewertet wurde.</p> <p>Die Studie umfasste folgende Studienperioden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningperiode: 1 Woche • Behandlungsperiode: 24 Wochen • Nachbeobachtungsperiode: 96 Wochen • Die Studie ist abgeschlossen. <p>Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Abschluss der 24-wöchigen klinischen Prüfphase erfolgte eine primäre Wirksamkeitsanalyse. • Interimsanalyse in Woche 72 zur Untermauerung der Ergebnisse in der Kommunikation mit den Zulassungsbehörden • Die Endauswertung (final analysis) der Studie erfolgte in Woche 120.
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 und ≤ 65 Jahren • Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter, Sputum-Abstrich positiver pulmonaler multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)¹⁾ mit bestätigter In-vitro-Resistenz²⁾ gegenüber mindestens Rifampicin (RMP) und Isoniazid (INH)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Positiv in Bezug auf säurefeste Bazillen im direkten Abstrich des abgehusteten Sputums ($\geq 1+$ Ausstrich positiv) – positiv für AFB bei direkter Abstrichuntersuchung von expektorierten Sputumproben [$\geq 1+$] • Patientinnen und Patienten, die mindestens 10 ml Auswurf pro Nacht produzieren • Zustimmung für einen HIV-Test • Patientinnen und Patienten mussten alle TB-Medikamente absetzen, um 7-tägige Auswaschung vor den Baselineuntersuchungen zu ermöglichen. • Body Mass Index (BMI) von ≥ 15 und ≤ 28 kg/m² <p>Einschlusskriterien für die Aufnahme in den Rolloverarm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abgeschlossene 24-wöchige doppelblinde Behandlungsperiode in der Studie C208 Stage 2 • Vorliegen von mindestens 2 positiven Sputumkultur-Proben zu den Zeitpunkten Woche 24 und 28. Der Besuch für die Aufnahme in den Rolloverarm ist in Woche 36. • Die Aufnahme in den Rolloverarm erfolgt spätestens in Woche 48. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit einer MDR-TB-Vortherapie³⁾ • Patientinnen und Patienten mit einer signifikanten, Medikamente erfordernden Arrhythmie • HIV-Infizierte⁴⁾ • Vorliegen einer komplizierten oder schweren extrapulmonalen Manifestation der TB oder neurologischen Manifestationen der TB • Vorhandensein einer anderen schweren Erkrankung oder eines sich rasch verschlechternden Gesundheitszustands (einschließlich Immunschwäche) • Vorliegen von gastrointestinalen Erkrankungen, wodurch nach Meinung des ärztlichen Studienpersonals die Absorption von Bedaquilin beeinträchtigt wird • Patientinnen und Patienten, die zur Behandlung der TB eine Operation innerhalb der 24-wöchigen intensiven Behandlungsperiode benötigen • Definierte QT/QTc-Intervallcharakteristika beim Screening⁵⁾ • Chorioretinitis, optische Neuritis oder Uveitis bei Screening • Patientinnen und Patienten, bei denen vor dem Studienscreening ein Resistenztest vorlag und deren Mycobacterium-tuberculosis-Isolat nicht gegenüber mindestens 3 der 5 TB-Medikamentenklassen, die für die Behandlung der MDR-TB Anwendung finden, empfindlich ist
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	282 Patientinnen und Patienten gescreent 161 ⁶⁾ Patientinnen und Patienten randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe (Bedaquilin + Sockeltherapie): N = 79 • Kontrollgruppe (Placebo + Sockeltherapie): N = 81
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste/r Patientin/Patient, erste Visite: 06/2007 • Letzte/r Patientin/Patient, letzte Visite: 10/2012 <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12.07.2010 (Woche 24: aktive Behandlungsphase) • 10.05.2011 (Woche 72: Interimsanalyse) • 31.01.2012 (Woche 120: finale Analyse)⁷⁾ • 16.10.2012 (Addendum zur finalen Analyse zur Mortalität)

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Datum des finalen Studienberichts</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13.11.2012 <p>Ort der Durchführung Die Studie wurde in 15 Zentren in 8 Ländern durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brasilien, Indien, Lettland, Peru, Philippinen, Russland, Südafrika, Thailand.
<p>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</p>	<p>Primärer Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zeit bis zur Konversion der Sputumkultur ist definiert als das Intervall zwischen der ersten Bedaquilin-Einnahme und der ersten von 2 aufeinanderfolgenden negativen Sputum-Kulturen, die in einem Mindestabstand von 28 Tagen genommen wurden (nur während der 24 wöchigen Behandlung mit Bedaquilin/BR oder Placebo/BR, danach Zensurierung des Endpunkts, siehe Kapitel 2.5.4). <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Konversion der Sputumkultur in den ersten 6 Monaten (unabhängig von der Dauer der Behandlung) • Prozent der Konversion der Sputumkulturen in Monat 2, 6, 12 sowie am Ende der Studie • Zeit bis zur ersten Serie von 3 konsekutiven negativen Sputumproben in Abstrich und Kultur (3 konsekutive negative Sputumkulturen im Zeitraum von mind. 56 Tagen) • Anteil der Patientinnen und Patienten mit negativem Abstrich in Monat 2, 6, 12, 18 und am Ende der Studie • Veränderungen zum Ausgangswert (Baseline) der (\log_{10}) CFU-Zahl (alle Zeitpunkte; gepoolte Sputumsammlung) • Zeit bis zur Reduktion um 1, 2 oder 3 log-Stufen der CFU-Zahl • Konversion ermittelt mit MGIT • Zeit bis zum positiven MGIT-Signal • Zeit bis zum Tod <p>Folgende Endpunkte wurden von einer internationalen externen Konsensusgruppe definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heilung: Ein/e MDR-TB-Patient/in, die/der die Behandlung abgeschlossen hat und die/der in den letzten 12 Monaten der Behandlung konsistent kultur-negativ war (mindestens 5 Ergebnisse). Wenn in dieser Zeit eine positive Kultur auftrat, kann die Patientin oder der Patient dennoch als geheilt eingestuft werden, sofern dieser positiven Kultur mindestens 3 konsekutive negative Kulturen in einem Zeitraum von 56 Tagen gefolgt sind. • Vollständige Behandlung: Ein/e MDR-TB-Patient/in, die/der die Behandlung gemäß Protokoll abgeschlossen hat, aber nicht der Definition von Heilung oder Therapieversagen entspricht, da für sie/ihn keine bakteriologischen Ergebnisse vorliegen (d. h. wenn in den letzten 12 Monaten der Therapie weniger als 5 Kulturen angelegt wurden). • Tod: Versterben einer MDR-TB-Patientin oder eines MDR-TB-Patienten während der Behandlung, egal aus welchem Grund. • Therapiefehler: Eine Unterbrechung der Therapie einer/s MDR-TB-Patientin/en für 2 oder mehr konsekutive Monate (≥ 56 Tage), egal aus welchem Grund.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Therapieversagen: Therapieversagen liegt vor, wenn in den letzten 12 Monaten 2 oder mehr der 5 Kulturen positiv waren oder wenn eine der letzten 3 Kulturen positiv war. Therapieversagen liegt ebenfalls vor, wenn aus klinischen Gründen entschieden wird, die Behandlung aufgrund schlechten Ansprechens oder unerwünschter Ereignisse abbrechen. • Patiententransfer: Patiententransfer bezeichnet die Situation, wenn ein/e MDR-TB-Patient/in in eine andere Klinik verlegt wird, wodurch der Behandlungserfolg unbekannt bleibt. <p>Zusätzlich werden in der finalen Analyse die Anzahl der Rückfälle und die Zeit bis zu einem Rückfall erhoben. Rückfall wird hierfür definiert als positive Sputumkultur, nachdem eine Patientin oder ein Patient bereits als konvertiert definiert wurde.</p>
Subgruppenanalysen	<p>Im SAP definierte Subgruppen (Datum des SAP: 10/2012)⁸⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kavitationen (keine Kavitationen oder Kavitation < 2 cm, Kavitation ≥ 2 cm in einer Lunge, Kavitation ≥ 2 cm in beiden Lungen) • Gepoolte Zentren (Osteuropa, Asien, Südamerika, Zentren der Republik Südafrika) • HIV-Status zu Baseline (positiv, negativ) • Ausmaß der Resistenz von M. tuberculosis (DS-TB, MDR_{H&R}, Pre-XDR-TB, XDR-TB) • Vorherige Behandlung mit Erstlinienmedikamenten für TB (INH, RMP, EMB, PZA, oder SM) • PZA-Empfindlichkeit zu Baseline • Fluorchinolon-Resistenz zu Baseline (basierend auf zentralem DST für Ofloxacin zu Baseline: resistent/sensibel) • Injizierbare Resistenz zu Baseline (basierend auf der zentralen DST für Capreomycin und Kanamycin zu Baseline: "Resistenz gegen Kanamycin/Amikacin oder Capreomycin", "Empfindlichkeit für Kanamycin/Amikacin und Capreomycin") • Anzahl wirksamer Substanzen in der antibiotischen Sockeltherapie (BR) • Albumin-Toxizitätsgrade zu Baseline (Grad 1–4) • Body Mass Index (< 18, ≥ 25)

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter MDR-TB werden definiert als: a) Patientinnen und Patienten mit MDR-TB, die nie zuvor eine TB-Therapie hatten; b) Patientinnen und Patienten mit MDR-TB, die zuvor mit Medikamenten für die Erstlinientherapie der TB behandelt wurden (INH, RMP, EMB, PZA oder SM).

²⁾ Die Resistenz gegenüber RMP und INH kann gezeigt werden durch die 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).

³⁾ Einschließlich der folgenden Antibiotika: Aminoglykoside (außer Streptomycin), Fluorchinolone, Thioamide, Protionamid, Ethionamid, Cycloserin

⁴⁾ Patientinnen und Patienten mit einer a) CD4+-Zellzahl < 300 Zellen/ μ l; b) die eine antiretrovirale Therapie (ART) und/oder eine orale oder intravenöse Antimykotikatherapie innerhalb der letzten 90 Tage erhalten haben sowie Patientinnen und Patienten, die nach Meinung des ärztlichen Studienpersonals eine ART innerhalb der 24-wöchigen intensiven Behandlungsperiode benötigen.

⁵⁾ Eine merkliche Verlängerung des QT/QTc-Intervalls; Historie zusätzlicher Risikofaktoren für Torsades-de-Pointes-Tachykardie, z. B. Herzinsuffizienz, Hypokaliämie, angeborene QT-Verlängerung in der Eigen- oder Familienanamnese; Anwendung von Medikamenten mit QT/QTc-verlängerndem Potential

⁶⁾ N = 1 Patient/in begann aufgrund von UE (Grad 3 Übelkeit, Erbrechen und Schwindel) nicht mit der Behandlung der Studienmedikation.

⁷⁾ Zum finalen Datenschnitt (31.01.2012) haben noch nicht alle Patientinnen und Patienten die Studie vollständig durchlaufen, da letzte/r Patientin/Patient und letzte Visite 10/2012 erfolgte.

⁸⁾ Es erfolgte keine Präspezifizierung der Subgruppen im Studienprotokoll.

Abkürzungen: BR: background regime (Sockeltherapie); DS-TB: drug sensitive TB; EMB: Ethambutol; INH: Isoniazid; MDR-TB: multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (multiresistente pulmonale Tuberkulose); MGIT: Mycobacteria growth indicator tube (standardisiertes Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur); PZA: Pyrazinamid; QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit (Messgröße bei der Auswertung des Elektrokardiogramms); RMP: Rifampicin; SM: Streptomycin; XDR-TB: extensive resistant TB (extensiv resistente Tuberkulose)

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie C208

Intervention	Kontrolle
<p>Bedaquilin</p> <p><u>Woche 1 und 2:</u> Darreichung: Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 4 x 100 mg = 400 mg Wirkstoff Anwendung: 1-mal täglich auf einmal 10 Minuten vor dem Frühstück</p> <p><u>Woche 3 bis 24:</u> Darreichung: Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 2 x 100 mg = 200 mg Wirkstoff Anwendung: 3-mal pro Woche auf einmal 10 Minuten vor dem Frühstück</p>	<p>Placebo</p> <p><u>Woche 1 und 2:</u> Darreichung: Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 4 x 100 mg = 400 mg Placebo, identisch im Aussehen zu Bedaquilin Anwendung: 1-mal täglich auf einmal 10 Minuten vor dem Frühstück</p> <p><u>Woche 3 bis 24:</u> Darreichung: Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 2 x 100 mg = 200 mg Placebo Anwendung: 3-mal pro Woche (mit mindestens 48 Stunden Abstand zwischen den Einnahmen der einzelnen Dosen) auf einmal 10 Minuten vor dem Frühstück</p>
<p><u>Socketherapie:</u> Die Behandlung mit der Socketherapie (BR) wurde in 2 Phasen unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine 6-monatige intensive Behandlungsphase, bestehend aus einem Aminoglykosid mit 4 anderen TB-Medikamenten, darunter ein Fluorchinolone • eine Folgebehandlungsphase ohne Aminoglykosid oder PZA <p>Die Socketherapie wurde vor der Randomisierung spezifiziert und erfolgte weitestgehend standardisiert. Sie bestand aus den Wirkstoffen Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid und Terizidon. Die entsprechenden Dosierungen und Anwendungen sind wie folgt im Dossier aufgeführt:</p> <p><i>Aminoglykoside:</i> Kanamycin: 750–1.000 mg i.v. intensive Phase Amikacin¹⁾: 750–1.000 mg i.v. intensive Phase</p> <p><i>Thioamide:</i> Ethionamid: 500–750 mg p.o. intensive und Folgebehandlungsphase Prothionamid²⁾: 500–1.000 mg p.o. intensive und Folgebehandlungsphase</p> <p><i>Pyrazinamide²⁾:</i> 1.200–1.600 mg p.o. intensive Phase</p> <p><i>Fluorchinolone:</i> Ofloxacin: 600–800 mg p.o. intensive und Folgebehandlungsphase Ciprofloxacin: 1.000–1.500 mg p.o. intensive und Folgebehandlungsphase</p> <p><i>Ethambutol²⁾:</i> 1.000–1.200 mg p.o. intensive und Folgebehandlungsphase</p> <p><i>Terizidon²⁾/Cycloserin:</i> 500–750 mg p.o. intensive und Folgebehandlungsphase</p> <p>Für den Fall der verminderten Arzneimittelverfügbarkeit oder Intoleranz gegen einen der verabreichten BR-Wirkstoffe konnten folgende Substitutionen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amikacin anstelle von Kanamycin, • Prothionamid anstelle von Ethionamid, • Ethambutol anstelle von Cycloserin/Terizidon im Falle der Intoleranz auf Cycloserin/Terizidon und wenn keine Resistenz auf Ethambutol vorliegt. 	

Intervention	Kontrolle
Zusätzliche Informationen zur Substitution der Sockeltherapiewirkstoffe gehen aus dem Studienbericht hervor.	
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> Begleitende Antibiotikabehandlungen jeglicher Art werden während der Studienzeit nicht empfohlen. Eine kurze Antibiotikatherapie (< 2 Wochen) mit Substanzen, die nicht für die Therapie der Tuberkulose indiziert waren, wurde ohne vorherige Rücksprache mit der medizinischen Leitung des Sponsors erlaubt. Wenn eine Antibiotikatherapie erforderlich war, wurde die Priorität auf diejenigen Antibiotika gelegt, die keine Aktivität gegen <i>M. tuberculosis</i> innehatten. Weiterhin sollte das gewählte Antibiotikum keinen Effekt auf die Aktivität von CYP3A4 (Inhibierung oder Induzierung) aufweisen, wodurch die Pharmakokinetik von Bedaquilin beeinflusst werden könnte. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> Alle erlaubten Begleitmedikationen (Verschreibungen oder rezeptfreie Medikamente (OTC)) wurden zu Beginn der Studie fortgesetzt und wurden im CRF dokumentiert. 	

¹⁾ Beschluss des G-BA vom 19. September 2013 zum Off-Label-Use von Amikacin bei Tuberkulose.

²⁾ In Deutschland zur Behandlung der pulmonalen Tuberkulose zugelassene Wirkstoffe.

Abkürzungen: BR: background regime (Sockeltherapie); i.v.: intravenös; p.o.: peroral; PZA: Pyrazinamid

Die Wirkstoffe der Sockeltherapie sollten primär entsprechend des jeweiligen nationalen TB-Programms eingesetzt werden. Veränderungen des BR waren als unerwünschtes Ereignis zu berichten, sofern diese mit Toxizität oder Sicherheit begründet waren. Resistenzbildung bzw. –identifizierung konnten ebenfalls eine Anpassung der Sockeltherapie notwendig machen. Die Sockeltherapie wurde als „directly observed therapy“ (DOT) angewendet: innerhalb des Krankenhauses als ärztlich überwachte Therapie; nach Entlassung außerhalb des Krankenhauses als durch Familienangehörige oder Nachbarn überwachte Therapie.

Protokolländerungen

Das ursprüngliche Protokoll wurde am 20. Oktober 2006 finalisiert. Danach gab es 6 Änderungen am globalen Protokoll (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Wesentliche Änderungen am globalen Protokoll

Version	Datum	Wesentliche Änderungen
1.0	20. Oktober 2006	-
2.0	20. Dezember 2006 Eingeschlossene Patientinnen und Patienten N = 0	<ul style="list-style-type: none"> Änderungen beinhalten Kommentare der Food and Drug Administration (FDA)
3.0	07. Januar 2007 Eingeschlossene Patientinnen und Patienten N = 0	<ul style="list-style-type: none"> Änderungen beziehen sich auf Stage 1 der Studie
4.0	29. April 2008 Zu diesem Zeitpunkt war N = 1 Patient/in in Stage 2 der Studie C208 im Screening.	<ul style="list-style-type: none"> 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 sind, wurde ohne vorherige

		<p>Rücksprache mit der medizinischen Leitung des Sponsors erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung/Präzisierung von Einschlusskriterien, u. a. auswertbare Patientinnen und Patienten für die Studie müssen eine dokumentierte Resistenz mindestens gegen Rifampicin und Isoniazid aufweisen • Einfügen einer Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit“
5.0	10. April 2009 N = 86 Patientinnen und Patienten in Stage 2 der Studie eingeschlossen	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten, die die 24-wöchige intensive Phase beendet hatten und im Placebo-Arm waren und in mindestens 2 Auswurfproben zu Woche 24 und Woche 28 keine Erregerfreiheit zeigten, wird ein Wechsel (engl. Rollover) auf die Behandlung mit Bedaquilin angeboten. • Studienteilnahme bzw. Fortsetzung von Patientinnen und Patienten mit einer XDR-TB • Patientinnen und Patienten, die während der Studie mit einer XDR-TB diagnostiziert werden, aber zu Beginn der Studie noch keine XDR-TB 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. • Patientinnen und Patienten, die bereits zu Beginn 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.
6.0	02. Mai 2011 Zu diesem Zeitpunkt waren alle Patientinnen und Patienten in der Studie C208 eingeschlossen	<ul style="list-style-type: none"> • Einfügen eines zusätzlichen Databaselock und finale Auswertungen für alle Patientinnen und Patienten, die ihre Nachbeobachtungsphase beendet haben
7.0	10. November 2011 Zu diesem Zeitpunkt waren alle Patientinnen und Patienten in der Studie C208 eingeschlossen	<ul style="list-style-type: none"> • Klärung der Widerrufsbedingungen im Falle einer Schwangerschaft • Aktualisierung der Adresse von Tibotec BVBA auf der Titelseite des Studienprotokolls

Abkürzungen: XDR-TB: extensive resistant TB (extensiv resistente Tuberkulose)

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

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

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Nutzendossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 4: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie C208

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Gesamtüberleben ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (Primärer Endpunkt)	Morbidität	Ja	Nein ²⁾
Heilung, gemäß Definition der WHO		Ja	Ja
Rückfälle		Nein	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ¹⁾³⁾

¹⁾ Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

²⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

³⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Mit dem Nutzendossier zu Bedaquilin legt der pU Unterlagen für Endpunkte vor, die in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit entsprechender Begründung der Einschätzung aufgeführt.

- Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (Primärer Endpunkt): Einschätzung siehe Tabelle 6
- Der Endpunkt Rückfall wurde aus der Sputumkultur abgeleitet und im Studienprotokoll als sekundärer Endpunkt von der internationalen Expertenkonsensusgruppe vorgeschlagen. Rückfall ist das Auftreten einer bestätigten positiven Sputumkultur, nachdem die Patientin oder der Patient mit einer Konversion definiert wurde. Die vom pU vorgenommene Operationalisierung der Rückfälle ist zu unpräzise, aufgrund des fehlenden Bezugs zur Heilung, da ein Rückfall nicht erst nach vorangegangener Heilung, sondern bereits nach vorangegangener Konversion definiert wurde. Zudem besteht eine fehlende Abgrenzung zu Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter Heilung trotz vorhergehender Rückfälle. Es bleibt unklar, ob Patientinnen und Patienten, die am Ende der Studie als geheilt galten, aber zuvor Rückfälle erlitten hatten, zu den Rückfällen gezählt werden, oder nur solche, die sich in der finalen Analyse als Rückfall erwiesen.

2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet.

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung	Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des Todes jedweder Ursache. Patientinnen und Patienten, deren Lebendstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt ist, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie leben, zensiert. Bei Patientinnen und

Endpunktkategorie Mortalität	
	<p>Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrachen und ihre Einwilligung zur Erhebung des Gesamtüberlebens gaben, wurde der Lebendstatus alle 6 Monate erfragt. Studienabbrecher/innen, welche die Einwilligung zur Nachverfolgung ablehnten, wurden zum Zeitpunkt des Studienaustrittes zensiert.</p> <p>Die Gesamtrate der Todesfälle wurde definiert als alle Todesfälle, die im Rahmen der Studie und der Langzeitbeobachtung des Überlebens bei den Studienabbrecher/innen erfasst wurden.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Todesfälle/UE konnten während des gesamten Studienverlaufs dokumentiert werden.</p> <p>Datenschnitt und Analysepopulation 31. Januar 2012, die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Gesamtrate der Todesfälle wurde definiert als alle Todesfälle, die im Rahmen der Studie und der Langzeitbeobachtung (16.10.2012) des Überlebens bei den Studienabbrecher/innen erfasst wurden. Studienabbrecher/innen, einschließlich Todesfälle, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite (MGIT-Kulturergebnis) zensiert.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Verlängerung des Überlebens ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV.</p>

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MGIT: Mycobacteria growth indicator tube (standardisiertes Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (primärer Endpunkt)
Operationalisierung	<p>Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf wurde definiert als das Intervall in Tagen zwischen der ersten Einnahme von Studienmedikation oder Placebo und dem Datum der ersten von 2 aufeinanderfolgenden negativen mikrobiologischen Kulturen aus dem Sputum, das mindestens in einem Abstand von 28 Tagen gesammelt wurde [9].</p> <p>Erhebungszeitpunkte Es wurden zu jeder Visite dreifach Sputumproben zur Beurteilung des Vorhandenseins oder Fehlens von <i>M. tuberculosis</i> durch qualitative Kultivierung und säurefeste Bazillenabstriche (AFB) entnommen.</p> <p>Datenschnitt und Analysepopulation 31. Januar 2012, die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für Patientinnen und Patienten, die innerhalb der Analyseperiode keine Konversion der Sputumkultur erreichten, erfolgte eine Zensierung der Daten am letzten Tag der jeweiligen Analyseperiode für die Datenerhebung in Woche 24 oder in Woche 120.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Das erhaltene Sputum wird dazu auf ein geeignetes Nährmedium aufgebracht, z. B. auf Agarplatten, oder in automatisierten Systemen (MGIT), und darin enthaltene Erreger kulturell angezüchtet. Eine Sputumkultur ist positiv, wenn darin noch pathogene Erreger enthalten sind. Eine Konversion zu einer negativen Sputumkultur bedeutet, dass darin keine pathogenen Erreger mehr enthalten sind.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Zur Validierung dieses Endpunkts führte der pU keine Daten aus Studien und Publikationen an. Der Einschätzung des pU, dass die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf ein definierender Parameter für die Dauer der Ansteckungsfähigkeit und Isolierung ist, kann gefolgt werden. Gemäß den Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie muss bei einer MDR-/XDR-Tuberkulose die Therapie im stationären Bereich begonnen werden und bis zum Erhalt negativer Sputumkulturen durchgeführt werden. Bereits bei Verdacht auf MDR-/XDR-Tuberkulose (Anamnese früherer Tuberkulose-Erkrankung, Herkunft aus Risikogebiet, molekularbiologische Hinweise) sollte der Patient oder die Patientin bis zur Klärung der Infektiösität konsequent isoliert werden. Die Therapie sollte in qualifizierten und adäquat ausgestatteten Abteilungen erfolgen [1]. Allerdings hat der pU weder Daten zur Lebensqualität, welche durch eine fortdauernde Isolierung beeinflusst werden könnte, oder Hospitalisierung erhoben, sodass der Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf nur als mögliches Surrogat für diese Endpunkte angesehen werden kann und daraus keine direkte Patientenrelevanz abgeleitet werden kann. Zudem legt der pU nicht dar, dass mit 2 konsekutiven Sputumproben ein belastbares Kriterium für einen langfristigen und anhaltenden Therapieeffekt vorliegt.</p>
Endpunkt	Heilung
Operationalisierung	<p>Heilung wurde als Endpunkt im Studienprotokoll durch eine internationale Expertenkonsensusgruppe aufgenommen und definiert.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll galten Studienteilnehmende als geheilt, wenn sie ihre Behandlung gemäß Behandlungsplan abgeschlossen haben und durchgängig, d. h. in mindestens 5 Auswurfproben der letzten 12 Monate ihrer Behandlung den kulturellen Nachweis der Erregerfreiheit in den Auswurfproben zeigten. Eine einmalige Probe mit Erregern im Auswurf war erlaubt, sofern in 3 aufeinanderfolgenden Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 56 Tagen analysiert wurden, wieder Erregerfreiheit gezeigt werden konnte.</p> <p>Gemäß den Angaben im Modul 4 des Nutzendossiers erfolgte der Nachweis der Erregerfreiheit im Auswurf mittels standardisierter Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur (engl. Mycobacteria Growth Indicator Tube, MGIT) mit dem Analysegerät Bactec MGIT960.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Es wurden zu jeder Visite dreifach Sputumproben zur Beurteilung des Vorhandenseins oder Fehlens von <i>M. tuberculosis</i> durch qualitative Kultivierung und säurefeste Bazillenabstriche (AFB) entnommen.</p> <p>Datenschnitt und Analysepopulation</p> <p>31. Januar 2012, die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für Patientinnen und Patienten, die innerhalb der Analyseperiode keine Konversion der Sputumkultur erreichten, erfolgte eine Zensurierung der Daten am letzten Tag der jeweiligen Analyseperiode für die Datenerhebung in Woche 24 oder in Woche 120.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. In der Studie wurde der Endpunkt Heilung entsprechend der WHO-Definition aus dem Jahr 2008 operationalisiert und ausgewertet. Gemäß WHO-Definition aus dem Jahr 2008 [12] galt eine Patientin oder ein Patient als geheilt, sofern die Behandlung gemäß Behandlungsplan « programme protocol » abgeschlossen wurde und mindestens 5 aufeinanderfolgende Kulturen, deren zugrunde liegende Auswurfproben in einem Abstand von jeweils mindestens 30 Tagen gewonnen wurden, in den letzten 12 Behandlungsmonaten negativ waren. Sofern nur eine positive Kultur in diesem</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Zeitraum berichtet wurde und keine begleitend auftretenden klinischen Anzeichen auf eine Verschlechterung hindeuteten, konnte ebenfalls Heilung gelten, vorausgesetzt, auf diese eine positive Kultur folgten mindestens 3 negative Kulturen, deren Auswurfproben in einem Abstand von mindestens 30 Tagen gewonnen wurden.</p> <p>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 4 Wochen mit einem Zeitfenster von +/- 5 Tagen eingeplant, sodass 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 statt, sodass die später analysierten Kulturproben den von der WHO benannten Mindestabstand von 30 Tagen erfüllten. Der für die Heilung wesentliche Erhebungszeitraum entspricht Woche 60 bis 120.</p> <p>Gemäß der im Studienprotokoll vorgenommenen Definition der Heilung wurde die Erhebung begleitend auftretender klinischer Anzeichen außen vor gelassen, sodass diesbezüglich von der eigentlichen WHO-Operationalisierung abgewichen wurde. Aus den Unterlagen des pU ist nicht ableitbar, aus welchen Gründen die begleitenden klinischen Anzeichen nicht erhoben wurden.</p> <p>Zusätzlich wurde für das vorliegende Dossier eine Analyse für den Endpunkt Heilung durchgeführt, wobei dieser entsprechend der aktuellen WHO-Definition aus dem Jahr 2013¹⁾ operationalisiert wurde. Gemäß dieser Definition ist eine Erhebung von 3 oder mehr aufeinanderfolgenden negativen Kulturen nach der intensiven Phase der Therapie notwendig.</p> <p>Die WHO-Definition aus dem Jahr 2008 entspricht zu weiten Teilen der vorgenommenen Definition im Studienprotokoll. Zudem können konservativere Ergebnisse und ein länger anhaltender Effekt der Heilung abgeleitet werden. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher die Ergebnisse der Heilung gemäß der WHO-Definition 2008 dargestellt.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Heilung gehört gemäß WHO zu den wichtigsten „critical“ outcomes der TB-Diagnose und -Behandlung. Entsprechend der WHO-Definition wird Heilung aus der Sputumkultur abgeleitet (World Health Organization, 2008). Dabei stellt die Konversion der Sputumkultur als Grundlage für die Bestimmung der Heilung einen objektiv messbaren von der WHO definierten Parameter dar, sofern die Sputumkultur methodisch adäquat erhoben wurde. Heilung bedeutet laut Definition, dass ein Patient oder eine Patientin als nicht mehr infektiös eingestuft wird. Gemäß dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Off-Label-Use von Amikacin bei Tuberkulose wurde Heilung als Zielkriterium, dementsprechend bis keine Erreger mehr nachgewiesen werden können, definiert.</p>

¹⁾ WHO 2013 (Update 2014) [11]: Als geheilt gelten Patient/innen mit einer MDR-TB, die ihre Behandlung gemäß nationalen Behandlungsrichtlinien ohne Nachweis eines Therapieversagens abgeschlossen haben und bei denen 3 oder mehr aufeinanderfolgende Kulturen nach der intensiven Phase der Therapie negativ waren, wobei die zugrunde liegenden Auswurfproben in einem Abstand von mindestens 30 Tagen gewonnen wurden. Bei Therapien ohne klare Unterscheidung zwischen Intensiv- und Fortsetzungsphase wird ein Cut-off 8 Monate nach Beginn der Behandlung vorgeschlagen, um festzustellen, wann die Kriterien für geheilt, Behandlung abgeschlossen und Behandlung fehlgeschlagen erfüllt sind.

Abkürzungen: AFB: acid fast bacilli; ITT: Intention to treat; MDR-TB: multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (multiresistente pulmonale Tuberkulose); MGIT: Mycobacteria growth indicator tube (standardisiertes Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur); XDR-TB: extensive resistant TB (extensiv resistente Tuberkulose)

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p>UE wurden erfasst, sofern sie während der Behandlung (ab der ersten Dosis) Bedaquilin/BR oder Placebo/BR bis 30 Tage nach der letzten Dosis der BR auftraten. Sicherheitsanalysen erfolgten zudem für die einzelnen Studienperioden (Screening-, Behandlungs- und Follow-up-Phase). Differenziert wurde nach UE, schwere UE (Grad ≥ 3), SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE, Tod aufgrund von UE. Die Dokumentation der UE erfolgte standardisiert mittels System Organ Class und Preferred Term (MedDRA Dictionary Version 20.0). Zudem erfolgte eine Darstellung der UE von besonderem Interesse nach standardisierter MedDRA-Kodierung. Differenziert wurde akute Pankreatitis, Rhabdomyolose/Myopathie, schwere Ereignisse der Haut, Torsade de Pointes / QT-Verlängerung, ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber.</p> <p>Erhebungszeitpunkte UE konnten während des gesamten Studienverlaufs dokumentiert werden.</p> <p>Datenschnitt und Analysepopulationen 31. Januar 2012, die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Sicherheit ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV.</p>

Abkürzungen: BR: background regime (Sockeltherapie); ITT: Intention to treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte inklusive Mortalität und der folgenden Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt:

- Heilung gemäß WHO-Definition aus dem Jahr 2008

Der primäre Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ wird nicht als patientenrelevant eingeschätzt und daher in dieser Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt.

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie C208

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Baseline	Woche 24	Woche 120
Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf ¹⁾	x	x	x
Heilung ¹⁾	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse ²⁾	x	x	x

¹⁾ Bei jeder Visite wurden dreifach Spot-Sputumproben entnommen. Bis zu Woche 8 erfolgten wöchentliche Visiten; nach Woche 8 bis Woche 24 erfolgten die Visiten im 2-wöchigen Turnus; nach Woche 24 bis Woche 36 erfolgten die Visiten im 4-wöchigen Turnus; nach Woche 36 bis Woche 120 erfolgten die Visiten im 12-wöchigen Turnus.

²⁾ UE konnten während des gesamten Studienverlaufs dokumentiert werden.

2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Die Patientinnen und Patienten wurden im 1:1-Verhältnis auf die Studienarme Bedaquilin/BR bzw. Placebo/BR randomisiert. Die Randomisierung sollte vorzugsweise am Tag der ersten Dosis (Tag 1) oder am Tag davor erfolgen und war stratifiziert nach Studienzentren, Ausmaß der Lungenkavernen (keine Kavernen vorhanden (oder < 2 cm) vs. mind. eine Kaverne \geq 2 cm in nur einem Lungenflügel vorhanden vs. mind. eine Kaverne \geq 2 cm in beiden Lungenflügeln vorhanden). Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte mittels eines interaktiven Sprachantwortsystems. Patientinnen und Patienten sowie das Studienpersonal waren bis zur Woche 24 verblindet. Zur Sicherstellung der doppelten Verblindung waren die Studienmedikationen in beiden Behandlungsarmen nicht unterscheidbar und in gleicher Weise verpackt. Die Sockeltherapie wurde vor der Randomisierung festgelegt und so weit wie möglich standardisiert, um den Vergleich der Studiemedikation gegenüber Placebo zu ermöglichen. Patientinnen und Patienten, die die 24-wöchige intensive Phase beendet hatten und im Placebo-Arm waren und in mindestens 2 Auswurfproben keine Erregerfreiheit zeigten, wurde ein Wechsel auf die Behandlung mit Bedaquilin angeboten. Vor dem Eintritt in den Rollover-Arm erfolgte auf Wunsch des Prüfpersonals und nach Rücksprache mit dem Sponsor individuell eine Entblindung. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird während der aktiven Behandlungsphase von 24 Wochen als niedrig und zum Studienende von 120 Wochen als hoch eingeschätzt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studie C208

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
Woche 24 ¹⁾	Ja ³⁾	Ja ⁴⁾	Ja ⁵⁾	Ja ⁵⁾	Nein	Nein	Niedrig
Woche 120 ²⁾	Ja ³⁾	Ja ⁴⁾	Nein ⁶⁾	Ja ⁶⁾	Nein	Nein ⁷⁾	Hoch

¹⁾ Aktive Behandlungsphase mit der Studienmedikation

²⁾ Studienende

³⁾ Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte mittels Minimierungsmethode.

⁴⁾ Die Zuteilung zu den Gruppen basierte auf einem Interactive Web Responce System.

⁵⁾ Patientinnen und Patienten sowie das Studienpersonal waren während der Studie verblindet. Die Verblindung der Intervention wurde durch identisches Aussehen und identische Verabreichung der Tabletten im Interventions- und Kontrollarm gewährleistet.

⁶⁾ Der Hersteller wurde nach der primären Wirksamkeitsanalyse zu Woche 24 entblindet. Prüfpersonal sowie die Patientinnen und Patienten blieben bis einschließlich Woche 120 hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Auf Anfrage des Prüfpersonals wurden die Non-Responder⁷⁾ nach Woche 24 individuell entblindet. N = 3 Patientinnen und Patienten wurden entblindet. Davon N = 2 Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm und N = 1 Patient/in aus dem Bedaquilin-Arm.

⁷⁾ Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts hatten noch nicht alle Patientinnen und Patienten die Studie vollständig durchlaufen, da letzte/r Patientin/Patient und letzte Visite 10/2012 erfolgte. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht bis Woche 120 beobachtet wurden, ist unklar. Im Median betrug die Behandlungsdauer 91,7 Wochen in der Interventionsgruppe und 94,1 Wochen in der Kontrollgruppe.

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie C208

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf	Ja ^{1), 2)}	Nein ^{3), 4), 5)}	Nein	Nein	Hoch
Heilung	Ja ^{1), 2)}	Nein ^{3), 4), 5)}	Nein	Nein	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Ja ^{1), 2)}	Nein ^{3), 4), 5)}	Nein	Nein	Hoch

¹⁾ Es lag eine Verblindung bis zu Woche 24 (aktive Behandlungsphase) vor. Vor dem Eintritt in den Rollover-Arm erfolgte auf Wunsch des Prüfpersonals und nach Rücksprache mit dem Hersteller individuell eine Entblindung der Non-Responder.

²⁾ Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte mittels Minimierungsmethode.

³⁾ Insgesamt wurden n = 161 Patientinnen und Patienten randomisiert. Ein/e Patient/in im Interventionsarm hat die Behandlung mit dem Studienmedikament, aufgrund von UE vor dem Start mit der Studienmedikation, nicht erhalten. Insgesamt erhielten n = 160 Patientinnen und Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation.

⁴⁾ Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts hatten noch nicht alle Patientinnen und Patienten die Studie vollständig durchlaufen, da letzte/r Patientin/Patient und letzte Visite 10/2012 erfolgte. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht bis Woche 120 beobachtet wurden, ist unklar. Im Median betrug die Behandlungsdauer 91,7 Wochen in der Interventionsgruppe und 94,1 Wochen in der Kontrollgruppe.

⁵⁾ In beiden Behandlungsarmen besteht ein hoher Anteil fehlender Werte zu Woche 120 (Studienabbruch: Kontrollgruppe 38,3 %; Interventionsgruppe 36,7 %).

2.5.4 Statistische Methoden

Die TMC207-C208-Stage-2-Studie hatte zum Ziel, die Überlegenheit von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die antibakterielle Aktivität innerhalb von 24 Wochen zu zeigen.

Der ursprüngliche SAP (Version 1.0) wurde am 14.09.2011 (14.05.2012) veröffentlicht. Die Veröffentlichung des finalen SAP erfolgte am 26.10.2012.

Es erfolgten Datenschnitte in Woche 24 nach Beendigung der aktiven Behandlungszeit mit Bedaquilin/Placebo (12.07.2010) und zur Endauswertung in Woche 120 (31.01.2012). Zudem führte der pU eine zusätzliche Interimsanalyse in Woche 72 (10.05.2011) durch, die zur Untermuerung der Ergebnisse in der Kommunikation mit den Zulassungsbehörden diente, in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt wurde. Am 16.10.2012 wurde ein Addendum zur finalen Analyse veröffentlicht.

Fallzahlplanung

Eine Fallzahl von 75 Patientinnen und Patienten pro Studienarm, also eine Gesamtzahl von 150 Patientinnen und 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 von 0,05 zu zeigen. Diese Anteile korrespondieren laut Hersteller mit einer medianen Zeit bis zur Konversion der Sputumkultur von 168 Tagen unter Behandlung mit Placebo plus Sockeltherapie und 92 Tagen unter Behandlung mit Bedaquilin plus Sockeltherapie.

Auswertungspopulationen

- Intention-to-treat-Population (ITT): alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation nach der Randomisierung erhalten haben. Es ist das primäre Analyseset für die Sicherheitsanalysen.
- Modifizierte Intention-to-treat-Population (mITT): Subset der ITT-Population, die per Definition im Studienprotokoll alle Patientinnen und Patienten ausschloss, die eine DS-TB oder XDR-TB hatten, für die der Status MDR-TB nicht anhand von Resistenztests anhand von Schnelltests vor der Randomisierung bestätigt wurde oder deren mikrobiologische Testergebnisse nicht verwendet werden konnten. Die modifizierte Intention-to-treat-Population wurde im Studienbericht der Studie C208 als Analysepopulation für die Wirksamkeitsanalysen definiert.
- Per-Protokoll-Population: Subset der mITT-Population, umfasst alle Patientinnen und Patienten, für die keine wesentlichen Protokollverstöße dokumentiert wurden.

Gemäß dem Studienprotokoll waren statistische Analysen wie folgt geplant: Statistische Tests wurden auf dem 5%-Niveau (zweiseitig) durchgeführt. Die primäre Wirksamkeitsanalyse der TMC207-C208-Stage-2-Studie war geplant und ist erfolgt, nachdem alle Studienteilnehmenden die 24-wöchige Behandlung mit Bedaquilin oder Placebo abgeschlossen hatten. Die Auswertung basiert auf der modifizierten Intention-to-treat-Population. Die Sicherheitsanalysen beruhen auf der Auswertung der ITT-Population.

Umgang mit fehlenden Werten

Es wurden zu jeder Visite dreifach Sputumproben zur Beurteilung des Vorhandenseins oder Fehlens von *M. tuberculosis* durch qualitative Kultivierung und säurefeste Bazillenabstriche (AFB) entnommen. Die Zeit bis zum Wachstum wurde provisorisch auf 42 Tage festgelegt.

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

Um den Unterschied im Anteil der Patientinnen und Patienten mit Konversion der Sputumkultur zwischen den Behandlungsarmen zu bestimmen, wurde laut pU eine logistische Regression anhand der Daten zur Konversion der Sputumkultur durchgeführt. Die Behandlungsmethode war dabei die Kovariable. Basierend auf dem Ergebnis der logistischen Regression wurde anschließend der Unterschied des Anteils der Responder zwischen den Armen Bedaquilin+BR und Placebo+BR abgeschätzt. Die entsprechende Standardabweichung lieferte das 95%-Konfidenzintervall für die Differenz des Anteils an Respondern. Die Zeit bis zur Konversion der Sputumkultur wurde berechnet als das Intervall in Tagen zwischen dem Datum der Initiierung der Behandlung und dem Datum der ersten von 2 aufeinanderfolgenden negativen Sputumkulturen, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen gesammelt wurden. Wenn der erste Tag der Konversion der Sputumkultur vor dem Ende der veranschlagten Zeitperiode lag (dabei

korrespondierten die Zeitperioden mit der Datenerhebung zum Behandlungsende von Bedaquilin in Woche 24 oder der Gesamtstudiendauer von 120 Wochen), wurde diese Konversion berücksichtigt und der entsprechende Datumswert für die Zeitanalyse (Kaplan-Meier) verwendet. Für Patientinnen und Patienten, die innerhalb der Analyseperiode keine Konversion der Sputumkultur erreichten, erfolgte eine Zensierung der Daten am letzten Tag der jeweiligen Analyseperiode für die Datenerhebung in Woche 24 oder in Woche 120. Für Patientinnen und Patienten, die ihre Teilnahme vor dem Ende der Studie abgebrochen hatten, wurde die Analysemethode „Primäres Fehlen = Failure“ gewählt, bei der diese ausgeschiedenen Patientinnen und Patienten als nicht konvertiert eingestuft und die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf anhand des letzten MGIT-Ergebnisses zensiert wurde.

Die p-Werte für eine Interaktion basieren auf einem parametrischen Likelihood-Ratio-Test. Die p-Werte für die Hazard Ratios aus o. g. Modell wurden mittels parametrischem Wald-Test berechnet.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gehen die Endpunkte Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (ergänzend dargestellt) sowie die Daten zur Mortalität, welche im Rahmen der UE erfasst wurde, Heilung und unerwünschte Ereignisse ein. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Für die Studie wurden 161 Patientinnen und Patienten gescreent und randomisiert, 79 Patientinnen und Patienten in den Bedaquilin-Arm und 81 Patientinnen und Patienten in den Placebo-Arm. Ein/e Studienteilnehmer/in wurde randomisiert, erhielt jedoch aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht die Studienmedikation. Wie Tabelle 11 zu entnehmen ist, sind die Patientenzahlen, welche die Studie beendeten, in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Ebenso vergleichbar sind die Abbruchraten der Studienteilnehmenden (Bedaquilinarm 37 %, Placeboarm 38 %). Im Bedaquilinarm brachen mehr Patientinnen und Patienten als im Placeboarm die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Bedaquilinarm 11 %, Placeboarm 7 %). Ein/e Studienteilnehmer/in, die/der zuvor im Placebo-Arm randomisiert wurde, geht in Woche 48 in den Rollover-Arm über.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben der C208-Studie zu Woche 120

Allgemeine Angaben	ITT-Population	
	Bedaquilin N = 79	Placebo N = 81
Studie beendet	50 (63,3)	49 (60,5)
Studie abgebrochen aufgrund von, n (%)	29 (36,7)	31 (38,3)
UE, n (%)	9 (11,4)	6 (7,4)
Ungeeignet zur Fortsetzung der Studie, n (%)	2 (2,5)	6 (7,4)
Schwangerschaft, n (%)	3 (3,8)	2 (2,5)
Lost to Follow-up, n (%)	5 (6,3)	3 (3,7)
Non-compliant, n (%)	3 (3,8)	7 (8,6)
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	6 (7,6)	7 (8,6)
Andere, n (%)	1 (1,3)	0

Allgemeine Angaben	ITT-Population	
	Bedaquilin N = 79	Placebo N = 81
Rollover, n (%)	0	1 (1,2)
Mediane Behandlungsdauer (aktive Behandlung/Placebo) Wochen (Min; Max)	25 (2,0; 29,1)	25 (2,0; 27,9)
Mediane Behandlungsdauer (Gesamtbehandlungsphase) Wochen (Min; Max)	91,7 (2,0; 120,0)	94,1 (2,0; 137,3)

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 12 dargestellt. Im Bedaquilinarml waren im Vergleich zum Placeboarm etwas mehr Patientinnen und Patienten mit Normalgewicht eingeschlossen (Bedaquilinarml 39 %, Placeboarm 27 %). Fast alle Patientinnen und Patienten (ca. 90 %) waren bei Studienbeginn mit TB-Medikamenten vorbehandelt. Mit Ausnahme der vorherigen Anwendung mit Streptomycin (Bedaquilinarml 37 %, Placeboarm 22 %) gab es in den Behandlungsarmen keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich der Vorbehandlung mit verschiedenen Anti-TB-Medikamenten. Bezüglich der krankheitsspezifischen Baselinedaten fällt auf, dass es im Placeboarm mehr HIV-positive Patientinnen und Patienten als im Bedaquilinarml gab (Bedaquilinarml 10 %, Placeboarm 20 %). In beiden Studienarmen war die Verteilung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich Anzahl und Größe von Kavitationen ausgeglichen. Im Bedaquilinarml wiesen 60 % der Patientinnen und Patienten und 44 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm ungewöhnlich niedrige Albuminwerte auf. Während im Bedaquilinarml 4 Patientinnen und Patienten (5 %) Albuminwerte vom Grad 3 aufwiesen, war dies nur bei einer/m Patientin/Patienten (1,2 %) im Placeboarm der Fall. Die Baselinedaten, bezogen auf eine vorherige Behandlung mit Erstlinienmedikamenten, waren in beiden Studienarmen vergleichbar (Bedaquilinarml 91 %, Placeboarm 86 %). Die Baselinedaten bezüglich der wichtigsten Zweitlinienmedikationen bzw. bevorzugter Wirkstoffe der Sockeltherapie waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie C208 zu Baseline

TMC207-C208	ITT-Population	
	Bedaquilin/BR N = 79	Placebo/BR N = 81
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	36,2 (13,13)	35,8 (11,01)
Median (min; max)	31,0 (18,63)	35,0 (18,61)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	52 (65,8)	49 (60,5)
Weiblich	27 (34,2)	32 (39,5)
<i>BMI (kg/m²), n (%)</i>		
< 18	26 (32,9)	32 (39,5)
≥ 18 – < 20	16 (20,3)	18 (22,2)
≥ 20 – < 25	31 (39,2)	22 (27,2)
≥ 25	6 (7,6)	9 (11,1)

TMC207-C208	ITT-Population	
	Bedaquilin/BR N = 79	Placebo/BR N = 81
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		
Schwarz	29 (36,7)	27 (33,3)
Kaukasier/weiß	8 (10,1)	12 (14,8)
Hispanisch	13 (16,5)	15 (18,5)
Orientalisch/Asiatisch	9 (11,4)	6 (7,4)
Andere	20 (25,3)	21 (25,9)
<i>Region, n (%)</i>		
Asien	8 (10,1)	4 (4,9)
Osteuropa	8 (10,1)	11 (13,6)
Südafrika	43 (54,4)	45 (55,6)
Südamerika	20 (25,3)	21 (25,9)
<i>Land, n (%)</i>		
Brasilien	4 (5,1)	4 (4,9)
Indien	4 (5,1)	1 (1,2)
Lettland	5 (6,3)	4 (4,9)
Peru	16 (20,3)	17 (21,0)
Philippinen	1 (1,3)	2 (2,5)
Russland	3 (3,8)	7 (8,6)
Südafrika	43 (54,4)	45 (55,6)
Thailand	3 (3,8)	1 (1,2)
<i>HIV-Status, n (%)</i>		
Negativ	71 (89,9)	65 (80,2)
Positiv	8 (10,1)	16 (19,8)
<i>Kavitationen, n (%)</i>		
Kavitationen ≥ 2 cm in beiden Lungenflügeln	13 (16,5)	16 (19,8)
Kavitationen ≥ 2 cm in einem Lungenflügel	50 (63,3)	49 (60,5)
Keine Kavitationen oder Kavitationen < 2 cm	16 (20,3)	16 (19,8)
<i>Albuminwert, n (%)</i>		
Grad 0	47 (59,5)	36 (44,4)
Grad 1	12 (15,2)	15 (18,5)
Grad 2	16 (20,3)	29 (35,8)
Grad 3	4 (5,1)	1 (1,2)
<i>Vorherige Behandlung mit TB-Erstlinienmedikamenten, n (%)</i>		
Nein	7 (8,9)	11 (13,6)
Ja	72 (91,1)	70 (86,4)
<i>Aminoglykoside, n (%)</i>		
Streptomycin	29 (36,7)	18 (22,2)
<i>Verschiedene Anti-TB-Medikamente, n (%)</i>		
Ethambutol	71 (89,9)	70 (86,4)
Isoniazid	66 (83,5)	62 (76,5)
Pyrazinamid	70 (88,6)	69 (85,2)
Rifampicin	67 (84,8)	63 (77,8)
	71 (89,9)	70 (86,4)

TMC207-C208	ITT-Population	
	Bedaquilin/BR N = 79	Placebo/BR N = 81
<i>Ausmaß der Resistenz von M. tuberculosis, n (%)</i>	N = 79	N = 77
DS-TB	4 (5,1)	4 (5,2)
MDR-TB	75 (94,9)	73 (94,8)
MDR _{H&R} -TB	40 (50,6)	47 (61,0)
pre-XDR-TB	16 (20,3)	12 (15,6)
XDR-TB ¹⁾	3 (3,8)	4 (5,2)
<i>Kein Ergebnis der Testung auf Resistenz gegenüber INH und RMP im Zentrallabor ermittelt²⁾</i>	16 (25,3)	10 (18,2)
<i>PZA-Empfindlichkeit, n (%)</i>	N = 65	N = 68
Resistent	43 (66,2)	37 (54,4)
Empfindlich	22 (33,8)	31 (45,6)
<i>Fluorquinolon-Empfindlichkeit, n (%)</i>	N = 63	N = 67
Resistent	10 (15,9)	8 (11,9)
Empfindlich	53 (84,1)	59 (88,1)
<i>Injizierbare Medikamentenempfindlichkeit, n (%)</i>	N = 63	N = 67
Resistent	13 (20,6)	12 (17,9)
Empfindlich	50 (79,4)	55 (82,1)
<i>CD4-Zellzahl von HIV-infizierten Patientinnen/ Patienten (Median (min; max))</i>	487 (340; 692)	432,5 (310; 670)
<i>Respiratorische Erkrankungen, n (%)</i>	51 (64,6)	48 (59,3)
<i>Kardiovaskuläre Erkrankungen, n (%)</i>	13 (16,5)	13 (16,0)

¹⁾ Patientinnen und Patienten mit XDR-TB wurde eine Open-label-Behandlung ermöglicht.

²⁾ Für 26 Patientinnen und Patienten (16,3 %, d. h. 16 Patientinnen/Patienten im Bedaquilinarms und 10 Patientinnen/Patienten im Placeboarm) in der ITT-Population und 20 Patientinnen und Patienten (15,2 %, d. h. 12 Patientinnen/Patienten im Bedaquilinarms und 8 Patientinnen/Patienten im Placeboarm) in der mITT-Population konnte kein Ergebnis der Testung auf Resistenz gegenüber INH und RMP im Zentrallabor ermittelt werden. Diese Patientinnen und Patienten wurden basierend auf ihrer medizinischen Vorgeschichte als MDR berücksichtigt (basierend auf einer früheren Sensibilitätsprüfung).

Abkürzungen: DS-TB: drug sensitive TB; INH: Isoniazid; ITT: Intention to treat; MDR-TB: multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (multiresistente pulmonale Tuberkulose); N: Anzahl der Probanden; n: Anzahl der Probanden mit Beobachtung; PZA: Pyrazinamid; RMP: Rifampicin; XDR-TB: extensive resistant TB (extensiv resistente Tuberkulose)

Tabelle 13: Sockeltherapie (BR-Therapie-Regime) während der gesamten Behandlungsphase

ATC-Klasse Medikation Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Begleitmedikation, n (%)	ITT-Population	
	Bedaquilin+BR n = 79	Placebo+BR n = 81
Einsatz der Sockeltherapie insgesamt	79 (100)	81 (100)
Aminoglykoside	76 (96,2)	78 (96,3)
Amikacinsulfate ¹⁾	22 (27,8)	27 (33,3)
Aminoglykoside antibacterials	14 (17,7)	12 (14,8)
Kanamycin	55 (69,6)	51 (63,0)
Streptomycin	0	2 (2,5)

ATC-Klasse Medikation Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Begleitmedikation, n (%)	ITT-Population	
	Bedaquilin+BR n = 79	Placebo+BR n = 81
Fluorquinolone	79 (100)	80 (98,8)
Ciprofloxacin	20 (25,3)	21 (25,9)
Levofloxacin	3 (3,8)	7 (8,6)
Moxifloxacin	4 (5,1)	12 (14,8)
Ofloxacin	61 (77,2)	60 (74,1)
Sparfloxacin	0	2 (2,5)
Macrolide	1 (1,3)	9 (11,1)
Azithronycin	1 (1,3)	1 (1,2)
Clarithromycin	0	8 (9,9)
Makrolide	0	1 (1,2)
Weitere Wirkstoffe	79 (100)	81 (100)
Amoxicillin + Clavulansäure	4 (5,1)	6 (7,4)
Capreomycin	10 (12,7)	23 (28,4)
Clofazimin	1 (1,3)	1 (1,2)
Cycloserin	25 (31,6)	26 (32,1)
Ethambutol	55 (69,6)	61 (75,3)
Ethionamid	70 (88,6)	68 (84,0)
Isoniazid	3 (3,8)	6 (7,4)
Linezolid	0	2 (2,5)
PAS-C	17 (21,5)	28 (34,6)
Protionamid	8 (10,1)	13 (16,0)
Pyrazinamid	77 (97,5)	75 (92,6)
Rifampicin	2 (2,5)	3 (3,7)
Terizidon	22 (27,8)	32 (39,5)

¹⁾ Beschluss des G-BA vom 19. September 2013 zum Off-Label-Use von Amikacin bei Tuberkulose

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Beobachtung

2.6.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Zu Woche 120 traten 10 Todesfälle im Bedaquilinarm und 3 Todesfälle im Placeboarm auf, 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).

Tabelle 14: Ergebnisse Zeit zum Gesamtüberleben zu Woche 120

Mortalität	ITT-Population			
	Bedaquilin+BR N = 79	Placebo+BR N = 81	RR ¹⁾ [95%-KI] p-Wert ²⁾	HR ³⁾⁴⁾ [95%-KI] p-Wert ⁵⁾
Woche 120⁶⁾				
Anzahl mit Ereignis, n (%)	10 (12,7)	3 (3,70)	2,61 [0,73; 9,28] p = 0,1258	3,23 [0,85; 12,27] p = 0,0855

¹⁾ Mantel-Haenszel-Methode

²⁾ Cochrane-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach Region (pooled center) und Kavernen

³⁾ Stratifizierte Cox-Regression mit Behandlung, pooled center und Kavernen als Kovariablen

⁴⁾ Der Anteil der zensierten Patientinnen und Patienten und die Gründe der Zensierung wurden in den Studienunterlagen nicht dargestellt.

⁵⁾ Der p-Wert des HR wurde mittels Wald-Test berechnet.

⁶⁾ Daten aus der finalen Analyse einschließlich der Daten aus der Langzeitbeobachtung des Überlebens bei den Studienabbrechern

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; RR: relatives Risiko; ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall

2.6.3 Morbidität

Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf. In der klinischen Prüfphase (Woche 24) erreichten 59 Patientinnen und Patienten im Bedaquilinarm und 46 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine Erregerfreiheit im Auswurf. Es ergab sich eine statistisch signifikant schnellere Konversion im Bedaquilinarm im Vergleich zum Kontrollarm (HR [95%-KI]: 2,55 [1,68; 3,87]; $p < 0,0001$). In der finalen Analyse (Woche 120) bleibt der Effekt statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 2,01 [1,29; 3,14]; $p = 0,0020$).

Tabelle 15: Ergebnisse Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (primärer Endpunkt) zu Woche 120

Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf	ITT-Population		
	Bedaquilin+BR N = 79	Placebo+BR N = 81	HR ^{1),2)} [95%-KI] p-Wert ³⁾
Woche 120			
Anzahl mit Ereignis ^{4),5)} , n (%)	48 (60,8)	37 (35,7)	2,01 [1,29; 3,14] p = 0,0020
Zeit bis zum Ereignis Median in Tagen (IQR)	86 (70; 112)	345 (140; n. e.)	

¹⁾ Hazard Ratio (basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert für Behandlung, Region (pooled center) und Kavernen)

²⁾ Der Anteil der zensierten Patientinnen und Patienten und die Gründe der Zensierung wurden in den Studienunterlagen nicht dargestellt.

³⁾ Der p-Wert des HR wurde mittels Wald-Test berechnet.

⁴⁾ Patientinnen und Patienten, die während der Studie oder zur zuletzt beobachteten Visite des untersuchten Analysezeitraums keine Erregerfreiheit im Auswurf (die erste von 2 aufeinanderfolgenden Proben) zeigen, wurden an der oberen Grenze des untersuchten Zeitfensters zensiert.

⁵⁾ Patientinnen und Patienten, die die Studie frühzeitig vor Ende des Analysezeitraums beenden, wurden als „keine Erregerfreiheit im Auswurf“ (Primary Missing = Failure-Analyse) eingestuft, und ihre Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf wurde zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Auswurfs zensiert, unabhängig davon, ob die Patientin oder der Patient „Erregerfreiheit im Auswurf“ bei vorzeitigem Studienende hatte oder nicht.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat-Population; IQR: Interquartilsabstand; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht

Heilung

Zu Woche 120 wurden für 45 (57 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 27 (33 %) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine Heilung diagnostiziert.

Tabelle 16: Ergebnisse zur Heilung zu Woche 120

Heilung	ITT-Population			
	Bedaquilin+BR N = 79	Placebo+BR N = 81	RR ¹⁾ [95%-KI] p-Wert ²⁾	RD ¹⁾ [95%-KI] p-Wert ²⁾
WHO 2008, n (%)	45 (57,0)	27 (33,3)	1,67 [1,17; 2,38] p = 0,0055	23,1 [7,7; 38] p = 0,0032

¹⁾ Mantel-Haenszel-Schätzer stratifiziert für Region (pooled center) und Kavernen

²⁾ p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko

2.6.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

2.6.5 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit basieren auf allen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Bedaquilin oder Placebo erhalten haben. Die mediane Behandlungsdauer für die Gesamtbehandlung inklusive Sockeltherapie betrug 91 Wochen im Bedaquilinarm und 94 Wochen im Placeboarm. Die Nachbeobachtung erfolgte bis 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation. Zu Woche 120 traten schwere unerwünschte Ereignisse in beiden Gruppen ähnlich häufig auf (22,8 % versus 18,5 % für Kontroll- bzw. Interventionsgruppe).

Tabelle 17: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse aus der Studie C208 (ITT-Population)

Patientinnen und Patienten mit mindestens einem ...	Bedaquilin+BR N = 79 n (%)	Placebo+BR N = 81 n (%)	RR ¹⁾ [95%-KI] p-Wert ²⁾
Woche 24			
UE	77 (97,5)	77 (95,1)	1,03 [0,96; 1,09] p = 0,6816
UE des Grades ≥ 3	22 (27,8)	19 (23,5)	1,19 [0,7; 2,02] p = 0,5887
SUE	6 (7,6)	1 (1,2)	6,15 [0,76; 49,95] p = 0,0620
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	4 (5,1)	5 (6,2)	0,82 [0,23; 2,94] p = 1,0000
Tod ³⁾	1 (1,3)	0 (0)	n. e.
Woche 120			
UE	78 (98,7)	79 (97,5)	1,01 [0,97; 1,06] p = 1,0000

Patientinnen und Patienten mit mindestens einem ...	Bedaquilin+BR N = 79 n (%)	Placebo+BR N = 81 n (%)	RR ¹⁾ [95%-KI] p-Wert ²⁾
UE des Grades ≥ 3	34 (43,0)	29 (35,8)	1,20 [0,82; 1,77] p = 0,4188
SUE	18 (22,8)	15 (18,5)	1,23 [0,67; 2,27] p = 0,5607
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	4 (5,1)	5 (6,2)	0,82 [0,23; 2,94] p = 1,0000
Tod ³⁾	10 (12,7)	3 (3,7)	2,61 [0,73; 9,28] p = 0,1258

¹⁾ Mantel-Haenszel-Schätzer für das Relative Risiko für stratifizierte Tabellen wurde angewendet.

²⁾ p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

³⁾ Daten aus der finalen Analyse einschließlich der Daten aus der Langzeitbeobachtung des Überlebens bei den Studienabbrechern.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten; n: Anzahl der beobachteten Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht evaluierbar; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms (Inzidenz ≥ 10 %)

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren in beiden Gruppen Übelkeit, Erbrechen und Arthralgien. In der Kontrollgruppe traten Diarrhö und Dyspepsie häufiger auf als in der Interventionsgruppe (18,5 % / 14,8 % versus 6,3 % / 5,1 %), auch Tinnitus war in der Kontrollgruppe häufiger (13,6 % versus 3,8 %).

Tabelle 18: UE mit Inzidenz ≥ 10 % zu Woche 120 (ITT-Population)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis ..., n (%)	C208-Studie		
	Bedaquilin+BR N = 79	Placebo+BR N = 81	RR [95%-KI] p-Wert
Gastrointestinale Erkrankungen	53 (67,1)	53 (65,4)	1,03 [0,82; 1,28] p = 0,8682
Übelkeit	32 (40,5)	30 (37,0)	1,09 [0,74; 1,62] p = 0,7458
Erbrechen	23 (29,1)	22 (27,2)	1,07 [0,65; 1,76] p = 0,8610
Schmerzen Oberbauch	10 (12,7)	8 (9,9)	1,28 [0,53; 3,08] p = 0,6241
Gastritis	9 (11,4)	16 (19,8)	0,58 [0,27; 1,23] p = 0,1917
Diarrhö	5 (6,3)	15 (18,5)	0,34 [0,13; 0,90] p = 0,0297
Dyspepsie	4 (5,1)	12 (14,8)	0,34 [0,12; 1,01] p = 0,0627
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41 (51,9)	44 (54,3)	0,96 [0,71; 1,28] p = 0,8742

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis ..., n (%)	C208-Studie		
	Bedaquilin+BR N = 79	Placebo+BR N = 81	RR [95%-KI] p-Wert
Nasopharyngitis	11 (13,9)	4 (4,9)	2,82 [0,94; 8,48] p = 0,0609
Influenza	6 (7,6)	9 (11,1)	0,68 [0,26; 1,83] p = 0,5894
Erkrankungen des Nervensystems	40 (50,6)	33 (40,7)	1,24 [0,88; 1,75] p = 0,2665
Kopfschmerz	23 (29,1)	18 (22,2)	1,31 [0,77; 2,23] p = 0,3671
Schwindelgefühl	11 (13,9)	11 (13,6)	1,03 [0,47; 2,23] p = 1,0000
Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	39 (49,4)	40 (49,4)	1,00 [0,73; 1,37] p = 1,0000
Arthralgie	29 (36,7)	18 (22,9)	1,35 [0,85; 2,14] p = 0,2357
Rückenschmerzen	9 (11,4)	8 (9,9)	1,15 [0,47; 2,84] p = 0,8021
Myalgie	6 (7,6)	7 (8,6)	0,88 [0,31; 2,50] p = 1,0000
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	4 (5,1)	4 (4,9)	1,03 [0,27; 3,96] p = 1,0000
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	35 (44,3)	35 (43,2)	1,03 [0,72; 1,46] p = 1,0000
Hyperurikämie	20 (25,3)	27 (33,3)	0,76 [0,47; 1,24] p = 0,3002
Anorexie	9 (11,4)	6 (7,4)	1,54 [0,57; 4,12] p = 0,4275
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (39,2)	27 (33,3)	1,18 [0,78; 1,78] p = 0,5112
Brustkorbschmerz	10 (12,7)	8 (9,9)	1,28 [0,53; 3,08] p = 0,6241
Schmerzen an der Injektionsstelle	9 (11,4)	10 (12,3)	0,92 [0,40; 2,15] p = 1,0000
Fieber	8 (10,1)	7 (8,6)	1,17 [0,45; 3,08] p = 0,7919
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31 (39,2)	35 (43,2)	0,91 [0,63; 1,32] p = 0,6331
Hämoptoe	16 (20,3)	14 (17,3)	1,17 [0,61; 2,24] p = 0,6882

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis ..., n (%)	C208-Studie		
	Bedaquilin+BR N = 79	Placebo+BR N = 81	RR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	27 (34,2)	29 (35,8)	0,95 [0,63; 1,46] p = 0,8693
Einseitige Taubheit	10 (12,7)	7 (8,6)	1,46 [0,59; 3,66] p = 0,4513
Tinnitus	3 (3,8)	11 (13,6)	0,28 [0,08; 0,96] p = 0,0471
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	25 (31,6)	28 (34,6)	0,92 [0,59; 1,42] p = 0,7387
Pruritus	11 (13,9)	15 (18,5)	0,75 [0,37; 1,53] p = 0,5219
Untersuchungen	23 (29,1)	24 (29,6)	0,98 [0,61; 1,59] p = 1,0000
Augenerkrankungen	18 (22,8)	20 (24,7)	0,92 [0,53; 1,61] p = 0,8534
Psychiatrische Erkrankungen	18 (22,8)	17 (21,0)	1,09 [0,60; 1,95] p = 0,8494
Schlaflosigkeit	13 (16,5)	10 (12,3)	1,33 [0,62; 2,86] p = 0,5050
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (13,9)	15 (18,5)	0,75 [0,37; 1,53] p = 0,5219
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (13,9)	15 (18,5)	0,75 [0,37; 1,53] p = 0,5219
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (12,7)	7 (8,6)	1,46 [0,59; 3,66] p = 0,4513
Herzkrankungen	6 (7,6)	13 (16,0)	0,47 [0,19; 1,18] p = 0,1417

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten; n: Anzahl der beobachteten Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht evaluierbar; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Schwere UE (Grad > 3) nach Systemorganklasse und Preferred Terms (Inzidenz \geq 5 %)

Mindestens ein schweres UE trat bei 43 % der Patientinnen und Patienten der Placebogruppe und bei 36 % der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe auf. Das häufigste schwere UE in beiden Gruppen war die Hyperurikämie (13 % vs. 16 %). Die häufigsten Infektionen und parasitären Erkrankungen waren Lungentuberkulose und Tuberkulose (2,5 % / 2,5 % versus 0 % / 3,7 %) (Tabelle 19).

Schwerwiegende UE nach Systemorganklasse und Preferred Terms (Inzidenz \geq 5 %)

Schwerwiegende UE traten bei 15 (19 %) Patientinnen und Patienten der Placebogruppe und bei 18 (23 %) Patientinnen und Patienten der Bedaquilin-Gruppe auf. Die häufigsten SUE waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen in beiden Gruppen (Tabelle 20).

Tabelle 19: Schwere UE (Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 5\%$ zu Woche 120 (ITT-Population)

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

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten; n: Anzahl der beobachteten Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht evaluierbar; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 20: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ zu Woche 120 (ITT-Population)

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

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten; n: Anzahl der beobachteten Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht evaluierbar; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die UE von besonderem Interesse akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse/Myopathie, schwere Ereignisse der Haut, Torsades de Pointes / QT-Verlängerung und ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber zeigten zu Woche 120 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

2.6.6 Subgruppen

Eine Darstellung von Subgruppenanalysen einschließlich der Präsentation von Interaktionstermen ist im Nutzendossier seitens des pU und im Studienbericht für die ITT-Population nicht erfolgt und wurde im Studienprotokoll nicht präspezifiziert.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Bedaquilin

Bedaquilin ist zur Behandlung der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)] bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann, indiziert. Dies entspricht den in der Studie C208 berücksichtigten Patientinnen und Patienten.

3.2 Design und Methodik der Studie

TMC207-C208 Stage 2

Bei der TMC207-C208-Stage-2-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte und multizentrische Phase-II-Studie, in der die antibakterielle Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie (Sockeltherapie bzw. background regime, BR) evaluiert wurde. Die Studie wurde in 15 Zentren in 8 Ländern durchgeführt: Brasilien, Indien, Lettland, Peru, Philippinen, Russland, Südafrika, Thailand.

In die Studie waren Männer und Frauen ab 18 Jahren (bis 65 Jahre) und einem Body Mass Index (BMI) von ≥ 15 und ≤ 28 kg/m² mit neu diagnostizierter pulmonaler, multiresistenter MDR-TB mit positivem Sputumabstrich und bestätigter In-vitro-Resistenz gegen wenigstens Rifampicin (RMP) und Isoniazid (INH) eingeschlossen.

Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter MDR-TB werden definiert als:

- a) Patientinnen und Patienten mit MDR-TB, die nie zuvor eine TB-Therapie hatten
- b) Patientinnen und Patienten mit MDR-TB, die zuvor mit Medikamenten für die Erstlinientherapie der TB behandelt wurden (INH, RMP, Ethambutol [EMB], Pyrazinamid [PZA] oder Streptomycin [SM]).

Die Patientinnen und Patienten wurden im 1:1-Verhältnis randomisiert auf die Studienarme Bedaquilin (gemäß der Zulassung und/oder Empfehlung nationaler Therapieleitlinien) bzw. Placebo zugeteilt, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie (background regime, BR). Die Sockeltherapie war als Kombinationstherapie gestaltet und beinhaltete bevorzugt die 5 Arzneimittel Ethionamid, Kanamycin, Pyrazinamid, Ofloxacin und Cycloserin/Terizidon. Im Anschluss an die klinische Prüfphase (Behandlung mit Bedaquilin bzw. Placebo zusätzlich zur Sockeltherapie für 24 Wochen) wurde die Sockeltherapie fortgesetzt, bis zum Behandlungsende zu Woche 120.

3.3 Wirksamkeit

Eine MDR-TB ist eine sehr schwere Form der Tuberkulose, die aber geheilt werden kann. Menschen mit MDR-TB können infektiös sein und die resistenten Erreger an andere Personen weitergeben. Die Symptome einer MDR-TB sind identisch mit denen einer Tuberkulose. Der wesentliche Wirksamkeitsendpunkt zur Morbidität fokussiert vor diesem Hintergrund auf Heilung der MDR-TB. Mortalität wurde in der C208-Studie nicht als Wirksamkeitsendpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Sicherheit erfasst.

Mortalität

Im Bedaquilinarm wurde im Vergleich zum Placeboarm eine höhere Anzahl an Todesfällen beobachtet (Woche 24: Bedaquilinarm 1,3 %, Placeboarm 0 %; Woche 120: Bedaquilinarm 12,7 %, Placeboarm 3,7 %). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Morbidität

Der Endpunkt Heilung wurde im Studienprotokoll als sekundärer Endpunkt aufgeführt und von einer internationalen Konsensusgruppe vorgeschlagen. Es erfolgte eine Darstellung der Ergebnisse im Addendum/Zusatzanalysen des Studienberichts. Der von der internationalen Konsensusgruppe eingebrachte Endpunkt entspricht weitestgehend der Definition Heilung gemäß der WHO 2008. Entsprechend der im Studienprotokoll vorgenommenen Definition der Heilung wurde die Erhebung begleitend auftretender klinischer Anzeichen außen vor gelassen, sodass diesbezüglich von der eigentlichen WHO-Operationalisierung abgewichen wurde. Gemäß der WHO 2008 ist eine Heilung der Betroffenen erreicht, wenn die Behandlung gemäß nationaler Empfehlungen ohne Hinweis auf ein Therapieversagen beendet wurde und mindestens 5 oder mehr negative Sputumkulturen, entnommen nach Abschluss der Initialphase im Abstand von mindestens 30 Tagen, vorliegen. Heilung basiert auf der Konversion der Sputumkultur, die einen objektiv messbaren und validen, von der WHO definierten Parameter darstellt, sofern die Sputumkultur methodisch adäquat erhoben wurde. In der finalen Analyse war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Heilung gemäß der WHO-Definition 2008 erreicht haben, im Bedaquilinarm signifikant erhöht und lag bei 57 % vs. 33,3 % im Kontrollarm. Der hohe Anteil fehlender Werte zu Woche 120 in beiden Behandlungsarmen kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen (Studienabbruch: Kontrollgruppe 38,3 %; Interventionsgruppe 36,7 %). Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist hoch. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts hatten zudem noch nicht alle Patientinnen und Patienten die Studie vollständig durchlaufen, da die letzte Visite der/des letzten Patientin/Patienten im Oktober 2012 erfolgte. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht bis Woche 120 beobachtet wurden, ist unklar. Im Median betrug die Behandlungsdauer 91,7 Wochen in der Interventionsgruppe und 94,1 Wochen in der Kontrollgruppe.

Bei dem primären Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf handelt es sich um ein Surrogatparameter. Dass die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf ein Parameter für die Dauer der Ansteckungsfähigkeit und Isolierung ist, scheint medizinisch plausibel [1]. Allerdings hat der pU weder Daten zur Lebensqualität, welche durch eine fortdauernde Isolierung beeinflusst werden könnte, oder Hospitalisierung erhoben, sodass der Endpunkt Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf nur als mögliches Surrogat für diese Endpunkte angesehen werden kann und daraus keine direkte Patientenrelevanz abgeleitet werden kann. Zur Validierung dieses Endpunkts führte der pU keine Daten aus Studien und Publikationen an.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Bezüglich der Morbidität zeigen sich bei hohem Verzerrungspotential statistisch signifikante Effekte zugunsten der Bedaquilin-Gruppe bei Patientinnen und Patienten mit MDR-TB.

3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

3.5 Sicherheit

Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population der C208-Studie. Unerwünschte Ereignisse wurden ab dem ersten Tag bis 30 Tage nach der letzten Dosis erfasst. Die mediane Behandlungsdauer betrug 92 Wochen im Bedaquilinarml und 94 Wochen im Placeboarm.

Zu Woche 120 traten schwere unerwünschte Ereignisse in beiden Gruppen ähnlich häufig auf. Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren im Bedaquilinarml häufiger, jedoch nicht statistisch signifikant. Im Bedaquilinarml wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse häufiger beobachtet als im Placeboarm (Bedaquilinarml 7,6 %, Placeboarm 1,2 %). Todesfälle wurden ab dem Zeitraum der Randomisierung bis zum Ende der klinischen Prüfphase (Woche 24) sowie bis zum Studienende (Woche 120) im Rahmen der Sicherheit erfasst.

Bei den UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % gehörten zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen in beiden Gruppen Übelkeit, Erbrechen und Arthralgien.

Der pU klassifizierte akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse/Myopathie, schwere Ereignisse der Haut, Torsades de Pointes / QT-Verlängerung und ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber als UE von besonderem Interesse. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen beobachtet.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Basierend auf den vorliegenden Daten bestehen allgemeine Unsicherheiten zur Sicherheit von Bedaquilin aufgrund des Ungleichgewichts hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle im Bedaquilinarml im Vergleich zum Placeboarm. Das Ungleichgewicht der Todesfälle ist ungeklärt. Weitere Daten zum Sicherheitsprofil von Bedaquilin werden im Rahmen einer noch laufenden STREAM-Studie erhoben.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

5 Zusammenfassung der Bewertung

Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie ist zugelassen zur Behandlung der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB)] bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. Die Nutzenbewertung von Bedaquilin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie C208. Es handelt sich bei der Studie C208 um eine mulizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie, in der die antibakterielle Aktivität, Wirksamkeit und Sicherheit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie untersucht wird (N = 160).

Die Ergebnisse der TMC207-C208-Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Bedaquilin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie C208

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Morbidität		
Heilung Woche 120 Relatives Risiko ¹⁾ [95%-KI], p-Wert ²⁾	57,6 % versus 31,8 % 1,67 [1,17; 2,38], p = 0,0055	↑
Sicherheit		
Schwere UE, n (%) Relatives Risiko ¹⁾ [95%-KI], p-Wert ²⁾	34 (43,0) versus 29 (35,8) 1,20 [0,82; 1,77], p = 0,4188	↔
SUE Gesamt, n (%) Relatives Risiko ¹⁾ [95%-KI], p-Wert ²⁾	18 (22,8) versus 15 (18,5) 1,23 [0,67; 2,27], p = 0,5607	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%) Relatives Risiko ¹⁾ [95%-KI], p-Wert ²⁾	4 (5,1) versus 5 (6,2) 0,82 [0,23; 2,94], p = 1,0000	↔
Tod, n (%) Relatives Risiko ¹⁾ [95%-KI], p-Wert ²⁾	10 (12,7) versus 3 (3,7) 2,61 [0,73; 9,28], p = 0,1258	↔

¹⁾ Mantel-Haenszel-Schätzer für stratifizierte Tabellen wurde angewendet.

²⁾ p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test

Abkürzungen: UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Referenzen

1. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, Diel R, Feiterna-Sperling C, et al. S2k Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. Eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, einschließlich Chemoprävention und –prophylaxe [online]. AWMF-Registernummer: 020/019. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 17.01.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-019l_S2k_Tuberkulose_im_Erwachsenenalter_2017-11.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA). Sirturo: European public assessment report EMEA/H/C/002614/0000 [online]. 14.03.2014. London (GBR): EMA. [Zugriff: 17.01.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/sirturo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Hauer B, Schönfeld N. Tuberkulose. In: Herold G (Ed). Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln (GER): Herold; 2018. S. 413-424.
4. Janssen-Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35 a SGB V: Bedaquilin (Sirturo); Modul 4 A; Teil der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 14.01.2019.
5. Janssen-Cilag. 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-C208; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
6. Janssen. 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): Addendum to TMC207-C208 final clinical study report [unveröffentlicht]. 16.08.2013.
7. Janssen. 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): study TMC207-TiDP13-C208; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 26.11.2012.
8. Janssen. 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): study TMC207-C208; clinical study report [unveröffentlicht]. 13.11.2012.
9. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(6):640-645.
10. Tibotec. 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): study TMC207-TiDP13-C208; Revised clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 29.10.2011.

11. World Health Organisation (WHO). Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision [online]. Dezember 2014. Genf (SUI): WHO; 2014. [Zugriff: 18.03.2019]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1.
12. World Health Organisation (WHO). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [online]. Genf (SUI): WHO; 2008. [Zugriff: 18.03.2019]. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf?ua=1.