

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Bedaquilin (Sirturo<sup>®</sup>)*

Janssen-Cilag GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 31.03.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	5
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	5
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
DOT	Direkt überwachte Medikamentengabe (engl. Directly Observed Therapy)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
INH	Isoniazid
MDR-TB	Multiresistente Tuberkulose (engl. Multidrug Resistant Tuberculosis)
MGIT	standardisiertes Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur (engl. Mycobacteria Growth Indicator Tube)
PZA	Pyrazinamid
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RCT	Randomisierte klinische Studie (engl. Randomized Clinical Trial)
RMP	Rifampicin
RR	Relatives Risiko
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Janssen-Cilag GmbH
<b>Anschrift:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Janssen-Cilag International NV
<b>Anschrift:</b>	Turnhoutseweg 30 B – 2340 Beerse Belgien

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Bedaquilin												
<b>Handelsname:</b>	Sirturo®												
<b>ATC-Code:</b>	J04AK05												
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	41156												
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	11081214 16759690												
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<p><b>A15.0 Lungentuberkulose, durch mikroskopische Untersuchung des Sputums gesichert, mit oder ohne Nachweis durch Kultur oder molekularbiologische Verfahren</b></p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;">Tuberkulös:</td> <td>durch mikroskopische</td> </tr> <tr> <td>• Bronchiektasie</td> <td>Untersuchung des Sputums</td> </tr> <tr> <td>• Fibrose der Lunge</td> <td>gesichert, mit oder ohne</td> </tr> <tr> <td>• Pneumonie</td> <td>Nachweis durch Kultur</td> </tr> <tr> <td>• Pneumothorax</td> <td>oder molekularbiologische</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Verfahren</td> </tr> </table> <p><b><u>Im Besonderen:</u></b></p> <p><b>A15.1 Lungentuberkulose, nur durch Kultur gesichert</b>                  Unter A15.0 aufgeführte Zustände, nur durch Kultur gesichert</p> <p><b>A15.2 Lungentuberkulose, histologisch gesichert</b>                  Unter A15.0 aufgeführte Zustände, histologisch gesichert</p>	Tuberkulös:	durch mikroskopische	• Bronchiektasie	Untersuchung des Sputums	• Fibrose der Lunge	gesichert, mit oder ohne	• Pneumonie	Nachweis durch Kultur	• Pneumothorax	oder molekularbiologische		Verfahren
Tuberkulös:	durch mikroskopische												
• Bronchiektasie	Untersuchung des Sputums												
• Fibrose der Lunge	gesichert, mit oder ohne												
• Pneumonie	Nachweis durch Kultur												
• Pneumothorax	oder molekularbiologische												
	Verfahren												

	<p><b>A15.3 Lungentuberkulose, durch sonstige und nicht näher bezeichnete Untersuchungsverfahren gesichert</b></p> <p>Unter A15.0 aufgeführte Zustände, die gesichert sind, bei denen jedoch keine Angabe darüber vorliegt, mit welchem Verfahren sie gesichert wurden</p> <p>Unter A15.0 aufgeführte Zustände, molekularbiologisch gesichert</p> <p><b>A16.0 Lungentuberkulose, weder bakteriologisch, molekularbiologisch noch histologisch gesichert</b></p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Tuberkulös:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchiektasie</li> <li>• Fibrose der Lunge</li> <li>• Pneumonie</li> <li>• Pneumothorax</li> </ul> </td> <td style="vertical-align: middle; padding-left: 10px;"> </td> <td style="vertical-align: middle;"> <p>weder bakteriologisch, molekularbiologisch noch histologisch gesichert</p> </td> </tr> </table> <p><b><u>Im Besonderen:</u></b></p> <p><b>A16.1 Lungentuberkulose, bakteriologische, molekularbiologische und histologische Untersuchung nicht durchgeführt</b></p> <p>Unter A16.0 aufgeführte Zustände, bakteriologische, molekularbiologische und histologische Untersuchung nicht durchgeführt</p> <p><b>A16.2 Lungentuberkulose ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung</b></p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Lungentuberkulose Tuberkulös:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchiektasie</li> <li>• Fibrose der Lunge</li> <li>• Pneumonie</li> <li>• Pneumothorax</li> </ul> </td> <td style="vertical-align: middle; padding-left: 10px;"> </td> <td style="vertical-align: middle;"> <p>o.n.A. (ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung)</p> </td> </tr> </table> <p><b>U82.-! Mykobakterien mit Resistenz gegen Antituberkulotika (Erststrangmedikamente)</b></p> <p><b><u>Im Besonderen:</u></b></p> <p><b>U82.0! Mycobacterium tuberculosis mit Resistenz gegen ein oder mehrere Erststrangmedikamente</b></p>	<p>Tuberkulös:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchiektasie</li> <li>• Fibrose der Lunge</li> <li>• Pneumonie</li> <li>• Pneumothorax</li> </ul>		<p>weder bakteriologisch, molekularbiologisch noch histologisch gesichert</p>	<p>Lungentuberkulose Tuberkulös:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchiektasie</li> <li>• Fibrose der Lunge</li> <li>• Pneumonie</li> <li>• Pneumothorax</li> </ul>		<p>o.n.A. (ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung)</p>
<p>Tuberkulös:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchiektasie</li> <li>• Fibrose der Lunge</li> <li>• Pneumonie</li> <li>• Pneumothorax</li> </ul>		<p>weder bakteriologisch, molekularbiologisch noch histologisch gesichert</p>					
<p>Lungentuberkulose Tuberkulös:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchiektasie</li> <li>• Fibrose der Lunge</li> <li>• Pneumonie</li> <li>• Pneumothorax</li> </ul>		<p>o.n.A. (ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung)</p>					

	<p><i>Exkl.:</i> Resistenz sowohl gegen Isoniazid als auch gegen Rifampicin sowie gegebenenfalls gegen weitere Erstrangmedikamente (U82.1!)</p> <p><b>U82.1! Multi-Drug Resistant Tuberculosis [MDR-TB]</b></p> <p><i>Hinw.:</i> Resistenz sowohl gegen Isoniazid als auch gegen Rifampicin sowie gegebenenfalls gegen weitere Erstrangmedikamente</p>
<b>Alpha-ID</b>	<p><b>I126912</b> Bakteriologisch gesicherte Lungentuberkulose</p> <p><b>I29284</b> Bakteriologisch und durch mikroskopische Sputumuntersuchung gesicherte Lungentuberkulose</p> <p><b>I111143</b> Sputumpositive Lungentuberkulose</p> <p><b><u>Im Besonderen:</u></b></p> <p><b>I29285</b> Durch Kultur gesicherte Lungentuberkulose</p> <p><b>I29286</b> Histologisch gesicherte Lungentuberkulose</p> <p><b>I29287</b> Gesicherte Lungentuberkulose</p> <p><b>I29293</b> Bakteriologisch und histologisch nicht gesicherte Lungentuberkulose</p> <p><b><u>Im Besonderen:</u></b></p> <p><b>I94022</b> Bakteriologisch und histologisch nicht untersuchte Lungentuberkulose</p> <p><b>I14574</b> Lungen-TBC [Tuberkulose]</p> <p><b>I14573</b> Lungentuberkulose</p> <p><b>I93998</b> Tuberkulöse Lungeninfektion durch ein atypisches Mykobakterium</p> <p><b>I97838</b> Mykobakterien mit Resistenz gegen Antituberkulotika (Erstrangmedikamente)</p> <p><b><u>Im Besonderen:</u></b></p> <p><b>I108966</b> Mycobacterium tuberculosis mit Resistenz gegen ein oder mehrere Erstrangmedikamente</p> <p><b>I115813</b> Tuberkulose mit Resistenz gegen Erstrangmedikament</p>

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<b>I108968</b>	MDR-TB [Multi-Drug Resistant Tuberculosis]
	<b>I108967</b>	Multi-Drug Resistant Tuberculosis

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)<sup>a</sup></b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>c</sup></b>
SIRTURO wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MDR-TB)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.	Decision Date: 05.03.2014  Notification Date <sup>b</sup> : 07.03.2014  <u>Erweiterung des AWG:</u>  Decision Date: 26.03.2021  Notification Date <sup>b</sup> : 29.03.2021	A
a: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf pädiatrische Patienten im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg. b: Mit dem „Notification Date“ gilt die Zulassung als erteilt. c: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teil der Kombinationstherapie bei Patienten im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bedaquilin wurde am 26. August 2005 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden durch die European Medicines Agency (EMA) ausgewiesen (EU/3/05/314). Am 14. März 2014 wurde die Aufrechterhaltung dieses Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens offiziell bestätigt.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und Kapitel 5 § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Bedaquilin durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden damit als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen.

Bei Bedaquilin handelt es sich um ein Antibiotikum, welches in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt. Gemäß § 5 Arzneimittelnutzenverordnung

(AM-NutzenV) sowie Kapitel 5 § 5 und § 18 Verfo ist bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation zu berücksichtigen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

In der Studie C211 sind bis zum *Cut off*-Datum der Interimsanalyse zu Woche 24 am 10. Januar 2019 keine Todesfälle aufgetreten. Zudem ist bis zu dem *Cut off*-Datum kein Patient verstorben, der die Studie vorzeitig abgebrochen hat und in die Langzeitbeobachtung der Studienabbrecher übergegangen ist.

In der Studie C211 kommen für die Analyse der erregersstatusbezogenen Endpunkte nur solche Patienten infrage, deren Erregersstatus mittels Kulturnachweis ausgewertet werden kann. Von den 15 in die Kohorte 2 eingeschlossenen Patienten haben zehn Patienten eine bestätigte MDR-TB, von denen sich drei Patienten als MGIT-auswertbar erweisen, da für diese Patienten nach Baseline noch mindestens ein weiteres Kulturergebnis vorliegt. Diese drei Patienten kommen daher für die Auswertung der erregersstatusbezogenen Endpunkte infrage.

Zu Woche 24 haben drei von drei Patienten eine bestätigte Kulturkonversion erreicht, sind also bestätigt erregersfrei. Dies entspricht einem Anteil von 100,0 %. Die mediane Zeit bis zur bestätigten Erregersfreiheit beträgt in der Kohorte 2 29 Tage.

Nach der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin zuzüglich Sockeltherapie weisen sechs der 15 Patienten ein „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ auf. Dies entspricht einem Anteil von 40,0 %. Da es sich bei dem vorliegenden Datenschnitt um eine Interimsanalyse zu Woche 24 handelt und die komplette MDR-TB-Therapie noch nicht abgeschlossen ist, kann das Behandlungsergebnis noch nicht abschließend ausgewertet werden.

In der Gesamtschau ist das Sicherheitsprofil von Bedaquilin in Kombination mit der Sockeltherapie bei Kindern im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren vergleichbar zu dem, welches bei den jugendlichen und erwachsenen Patienten beobachtet werden konnte. Es treten im Vergleich zu der erwachsenen Population aus der RCT C208 und der jugendlichen Population (Kohorte 1) der C211 keine neuen sicherheitsrelevanten Warnsignale auf. Auch die EMA folgt dieser Auffassung und befürwortet, die Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf pädiatrische Probanden zu extrapolieren.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teil der Kombinationstherapie bei Patienten im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mittels der bestverfügbaren Evidenz in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet von Bedaquilin ist keine Darstellung von randomisierten vergleichenden Daten möglich, welche die Ableitung eines Zusatznutzens erlauben würden. Generell handelt es sich bei der Studie C211 um eine der wenigen a priori geplanten klinischen Studien, die im relevanten Anwendungsgebiet bei Kindern im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren durchgeführt wurde und die Pharmakokinetik (PK), Sicherheit, Verträglichkeit und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit in dieser Patientenpopulation evaluiert.

Unter Berücksichtigung der kaum verfügbaren Therapiealternativen in dieser Patientenpopulation, der besonderen Resistenzsituation, dem Schweregrad und der Seltenheit der Erkrankung und des therapeutischen Ziels der Behandlung wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Bedaquilin für Kinder im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 15 kg und einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Bedaquilin ist gemäß Fachinformation als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie indiziert zur Behandlung der pulmonalen MDR-TB bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab fünf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 15 kg, wenn aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit kein anderes wirksames Behandlungsregime zusammengestellt werden kann. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation sind Kinder im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit entweder bestätigter (d.h. der explizite Erregernachweis ist gegeben) oder wahrscheinlicher pulmonaler MDR-TB (d.h. der explizite Erregernachweis ist nicht gegeben).

Vor dem Hintergrund der stark eingeschränkten Verfügbarkeit von Therapiealternativen bei Jugendlichen mit pulmonaler MDR-TB ist davon auszugehen, dass Bedaquilin bei der Mehrheit der betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet zum Einsatz kommen wird. Dafür spricht ebenfalls die neue WHO-Leitlinie, wonach Bedaquilin nach Möglichkeit regelhafter Bestandteil bei MDR-TB-Regimen sein soll.

Somit wird die Zielpopulation von Bedaquilin für die vorliegende Nutzenbewertung mit der Population pädiatrischer Patienten ab fünf Jahren bis unter zwölf Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit einer wahrscheinlichen oder bestätigten pulmonalen MDR-TB gleichgesetzt.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Primäres Therapieziel ist die Heilung der MDR-TB-Erkrankung mittels einer antituberkulotischen Kombinationstherapie, die möglichst zeitnah die TB-Erreger bekämpfen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

soll. Nur wenn die TB ausgeheilt ist, können Tod, Rückfälle, Übertragung und die Entwicklung von (weiteren) Arzneimittelresistenzen nachhaltig verhindert werden.

Die Behandlung einer MDR-TB ist äußerst komplex: Zum einen ist der Erreger *M. tuberculosis* aufgrund seiner spezifischen Eigenschaften, insbesondere seiner besonderen „Ummantelung“, per se weitgehend unangreifbar für Antibiotika. Zusätzlich entwickelt der Erreger gegen die wenigen derzeit wirksamen Medikamente zunehmend Resistenzen. Diese können bei erkrankten Kindern mit hoher Keimdichte durch Spontanmutation entstehen, insbesondere bei inadäquater oder unterdosierter Therapie. Viel häufiger werden Kinder jedoch mit bereits resistenten Erregern von erwachsenen Kontaktpersonen infiziert. Hinzu kommt, dass sich die Bakterien in unterschiedlichen Generationszyklen, metabolischen Zuständen und Mikroumgebungen befinden und entsprechend unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber den verfügbaren Antibiotika aufweisen. Bei der MDR-TB bei Kindern sollte daher eine Kombinationstherapie aus fünf wirksamen Antituberkulotika eingeleitet werden, die nach Möglichkeit unterschiedliche Wirkansätze aufweisen, um alle Erreger zu bekämpfen und die Entstehung weiterer Resistenzen zu vermeiden

Beim Vorliegen einer MDR-TB kommt es zu einer weiteren Verknappung der ohnehin nur sehr begrenzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und effektiven Wirkprinzipien. Zu fast allen der derzeit bei Kindern mit MDR-TB eingesetzten Wirkstoffe der Nicht-Standardtherapie gibt es so gut wie keine belastbaren Daten zur Pharmakokinetik, so dass die Effektivität geringer bzw. weniger klar belegt ist. Zudem liegt meistens ein deutlich höheres Risiko für unerwünschte Wirkungen als bei den Antituberkulotika der Standardtherapie vor. Die bei der MDR-TB zum Einsatz kommenden Therapieregime bei Kindern sind meist unzureichend verträglich, was insbesondere der langen Behandlungsdauer, den Nebenwirkungen sowie dem Fehlen kinderfreundlicher Darreichungsformen geschuldet ist.

Aufgrund der weltweiten Zunahme multiresistenter TB-Erreger besteht ein dringender Bedarf an wirksamen Antituberkulotika mit neu- bzw. andersartigen Wirkprinzipien, die das Spektrum der Therapieoptionen in diesen komplexen Resistenzsituationen erweitern können. Bedaquilin, das spezifisch gegen *M. tuberculosis* wirkt, ist das derzeit einzige verfügbare und zugelassene Medikament, welches den Erreger über eine Energieverarmung der bakteriellen Zielzelle bekämpft. Damit ist es zu einem unverzichtbaren Kombinationspartner für MDR-TB-Regime geworden. Behandelnden Ärzten steht mit Bedaquilin eine weitere wirksame und vor allen Dingen systematische, d. h. eine im Anwendungsgebiet in der Population der pädiatrischen Patienten erprobte und mit konkreten Empfehlungen zur Dosierung und Behandlungsdauer versehene Therapieoption mit kinderfreundlicher Formulierung in einem äußerst komplexen Therapieumfeld zur Verfügung.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teil der Kombinationstherapie bei Patienten im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	0-1
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Teil der Kombinationstherapie bei Patienten im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	Patienten im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren mit und einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose [multi-drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MDR-TB)], bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann	nicht quantifizierbar	0-1
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teil der Kombinationstherapie bei Patienten im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose	22.378,63 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Die Kostendarstellung im Rahmen dieses Dokuments zur Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die durch Bedaquilin entstehenden Kosten mit dem Hinweis, dass die Behandlung der MDR-TB laut Fachinformation und den aktuellen Leitlinien immer eine Kombinationstherapie zusammengesetzt aus mehreren wirksamen Medikamenten sein muss.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend.				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation. Die folgenden Informationen sind der behördlich genehmigten Fachinformation für SIRTURO (Stand Januar 2021) entnommen.

### **Diagnostik**

SIRTURO muss in Kombination mit mindestens drei Arzneimitteln angewendet werden, gegen die sich das Patientenisolat *in vitro* als empfindlich erwiesen hat. Sind keine *In-vitro*-Resistenztest-Ergebnisse verfügbar, kann die Behandlung mit SIRTURO in Kombination mit mindestens vier anderen Arzneimitteln, gegen die das Patientenisolat wahrscheinlich empfindlich ist, initiiert werden. Bei der Auswahl der geeigneten Kombinationstherapie sollten die WHO Leitlinien berücksichtigt werden. Die Behandlung mit den anderen Arzneimitteln der Kombinationstherapie sollte nach Abschluss der Behandlung mit SIRTURO fortgesetzt werden. Bezüglich der spezifischen Dosierungsempfehlungen sind die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit SIRTURO angewendet werden, heranzuziehen.

### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Die Therapie mit SIRTURO muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von MDR-TB initiiert und überwacht werden.

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

### **Aufklärung der Patienten**

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, SIRTURO genau wie verschrieben über die gesamte Behandlungsdauer einzunehmen.

### **Überwachungsmaßnahmen**

### EKG/Elektrolytbestimmungen

Da Bedaquilin das QTc-Intervall verlängert, sollte vor Behandlungsbeginn mit Bedaquilin und danach mindestens einmal monatlich ein Elektrokardiogramm (EKG) gemacht werden. Serum-Kalium-, Calcium- und Magnesiumwerte sollten vor Behandlungsbeginn bestimmt und bei Abweichungen von den Normwerten korrigiert werden. Bei Nachweis einer QT-Verlängerung, sollten die Elektrolyte weiterhin überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8 der Fachinformation). Wird Bedaquilin zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet, die das QT-Intervall verlängern (einschließlich Delamanid und Levofloxacin), kann eine additive oder synergistische Wirkung auf die QT-Verlängerung nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist bei der Verschreibung von Bedaquilin zusammen mit Arzneimitteln mit bekanntem Risiko einer QT-Verlängerung Vorsicht geboten. Im Falle einer notwendigen gleichzeitigen Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Bedaquilin wird eine klinische Überwachung, einschließlich EKGs in regelmäßigen Abständen, empfohlen. Falls eine gleichzeitige Anwendung von Clofazimin und Bedaquilin notwendig ist, wird eine klinische Überwachung, einschließlich EKGs in regelmäßigen Abständen, empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Bei Auftreten einer Synkope, sollte zwecks Ausschluss einer QT-Verlängerung ein Elektrokardiogramm durchgeführt werden.

### Symptome und Laborwerte

Symptome und Laborwerte (AST, ALT, alkalische Phosphatase und Bilirubin) sollten vor der Behandlung und monatlich sowie bei Bedarf während der Behandlung kontrolliert werden.

### **Bedingungen für Therapieabbrüche und/oder Unterbrechungen**

Die Behandlung mit SIRTURO muss abgebrochen werden, wenn der Patient Folgendes entwickelt:

- eine klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie
- ein QTcF Intervall von > 500 ms (bestätigt durch wiederholte EKGs).
- Wenn AST oder ALT das 5-Fache des ULN überschreiten, sollte das Therapieschema überprüft und SIRTURO und/oder jedes hepatotoxische Arzneimittel der Basistherapie abgesetzt werden.